

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 57

Sayı / Issue:3

September / Eylül 2018

Sayfa / Pages: 125-183

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Thoracic Surgery, İzmir, Türkiye

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Kurulu / Publication Committee of Ege University Faculty of Medicine

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Gül AKTAN -Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Pediatrics, İzmir, Türkiye

Okan BİLGE -Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Oğuz GÖZEN - Fiziyojoloji Anabilim Dalı / Dept. of Physiology, İzmir, Türkiye

Semra KARAMAN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU – Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Türkiye

Altuğ YAVAŞOĞLU -Histoloji ve Embryoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatiscians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics,, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, İzmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Stephen KANTROW - Louisiana State University School of Medicine, Associate Professor of Medicine, New Orleans, Louisiana, United States

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, İzmir, Turkey

Tarık TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

Faks / Fax : +90 232 342 21 42

E-posta / E-mail: : editor@egetipdergisi.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd


T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679


Basım / Press
Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Basım Tarihi / Date of Press
.../.../...

Yıllık abone creti 32 TL, tek sayı bedeli 8 TL'dir.
The annual subscription fee is 32 TL, the single issue fee is 8 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
232.3903103 / 232.3903186 numaralı telefonu arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to editor@egetipdergisi.com.tr or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.

İÇİNDEKİLER CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ RESEARCH ARTICLES

Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty and comparison of different surgical techniques: A retrospective cohort study

Histeroskopik septoplasti sonrası gebelik sonuçları ve farklı cerrahi tekniklerin karşılaştırılması:

Retrospektif kohort çalışma

Deniz Şimşek	Çağrı Güven	Çağdaş Şahin	Ali Akdemir	
Ahmet Mete Ergenoğlu	Ahmet Özgür Yeniel	Fatih Şendağ		125

Bel ağrılı hastalarda ağrı, kinezyofobi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

The relationship between pain, kinesiphobia and quality of life in patients with low back pain

Sevtap Günay Uçurum Aybuke Cansu Kalkan

131

Erken tip ilaç reaksiyonlarında beş yıllık Çukurova Üniversitesi Çocuk Alerji Kliniği deneyimi

Five-year experience on early type drug reactions in Çukurova University Clinic of Pediatric Allergy

Aylin Kont Özhan	Dilek Doğruel	Derya Ufuk Altıntaş	Mustafa Yılmaz	136
------------------	---------------	---------------------	----------------	-----

Endoplazmik retikulum-aracılı protein yıkım yolağında görev yapan p97/VCP ve Ufd1-Npl4 adlı proteinlerin NF-κB yolağına etkisinin prostat kanser hücre hattında incelenmesi

Investigating the effect of p97/VCP and Ufd1-Npl4 proteins functioning in the endoplasmic reticulum-associated degradation on the NF-κB pathway

Petek Ballar Kırmızıbayrak	Burcu Erbaykent Tepedelen	142
----------------------------	---------------------------	-----

Splenik arter psödoanevrizmasında acil endovasküler tedavi

Emergency endovascular treatment in splenic artery pseudoaneurym

Elçin Aydın	Mustafa Gök	Halil Bozkaya	Celal Çınar	Mustafa Parıldar	147
-------------	-------------	---------------	-------------	------------------	-----

Kan transfüzyonu uygulamalarındaki farkındalıklarımız

Our awareness of blood transfusion applications

İlkben Günüşen	Özlem Yakut Özdemir	Eda Tok	152
----------------	---------------------	---------	-----

ZNF304 gen ifadesinde artış ve CXCR4'de azalma ile prostat kanserinde anoikis değişebilir

Significant increase in ZNF304 and decrease in CXCR4 gene expressions may alter anoikis in prostate cancer

Şule Ayla	Gülperi Öktem	Cüneyd Parlayan	157
-----------	---------------	-----------------	-----

Diz osteoartritli hastalarda ortalama trombosit hacminin hastalık parametreleri ile ilişkisi

The association between mean platelet volume and disease parameters in knee osteoarthritis

Neslihan Gökçen	İlke Coşkun Benlidayı	Sibel Başaran	163
-----------------	-----------------------	---------------	-----

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

The assessment of anterior segment parameters using the Sirius topography in adults with anisohypermetropic amblyopia

Anizohipermetropik ambliyopisi olan yetişkinlerin ön segment parametrelerinin Sirius topografi ile değerlendirilmesi

Sevil Karaman Erdur Funda Dikkaya Göktuğ Demirci Mustafa Özsütçü
Rukiye Aydın Mustafa Eliaçık Mehmet Selim Kocabora 167

İnkarsere insizyonel herni kesesi içerisinde perfore apandisit

Perforated appendicitis in incarcerated incisional hernia sac

Mehmet Üstün Halit Batuhan Demir Bengi Balcı Çetindağ
Levent Uğurlu Tayfun Kaya Cengiz Aydın 171

Granülomatöz polianjiit; hastalık aktivasyonu mu, enfeksiyon mu?

Granulomatosis with polyangiitis; activation or infection?

Mete Kara Özün Bayındır Figen Yargucu Zihni Gonca Karabulut
Selen Bayraktaroğlu Hayriye Koçanaoğulları Neşe Çelebisoy Fahrettin Öksel 174

Primary carcinoid tumor of the testis: A rare case

Testisin karsinoid tümörü: Nadir bir olgu

Gülruh Büberal Banu Sarsik Adnan Şimşir Sadık Tamsel Sait Şen 178

Üçüncü trimesterde nadir görülen iniensefali olgusu: Literatür ve yönetim

A rare case of third trimester iniencephaly: Literature and management

Sabahattin Anıl Arı Fırat Ökmen İsmet Hortu Ali Akdemir Ahmet Mete Ergenoğlu 181

Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty and comparison of different surgical techniques: A retrospective cohort study

Histeroskopik septoplasti sonrası gebelik sonuçları ve farklı cerrahi tekniklerin karşılaştırılması: Retrospektif kohort çalışma

Deniz Şimşek¹

Çağrı Güven²

Çağdaş Şahin³

Ali Akdemir³

Ahmet Mete Ergenoğlu³

Ahmet Özgür Yeniel³

Fatih Şendağ³

¹Ahlat State Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Bitlis, Turkey

²Denizli State Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Denizli, Turkey

³Ege University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Uterine septum affects a large proportion of women, especially patients with recurrent abortion. Hysteroscopic septoplasty is a novel and minimally invasive method for its treatment. Pregnancy rates after hysteroscopy vary in different studies. We aimed to evaluate pregnancy outcomes after hysteroscopic septoplasty and to compare the beneficial effects of different hysteroscopic techniques.

Materials and Methods: Patients undergoing hysteroscopic septoplasty between 2007 and 2013 in Ege University were retrospectively reviewed. Patients' pregnancy outcomes were followed-up by using the university's registry system and telephone interviews. Live birth rates and miscarriages were determined. Different surgical techniques (resectoscope, cold scissors) were compared regarding live birth ratios.

Results: One hundred twenty two patients were included in this study. Ninety-four pregnancies occurred with an overall pregnancy rate of 77%. Seventy nine live births and 15 abortions had occurred. Sixty-six women (54%) gave at least one live birth. Hysteroscopic septoplasty was performed in 72 (59%) and 50 (41%) patients using resectoscope and cold scissors with 5mm hysteroscope, respectively. Forty two (58%) of patients undergoing septoplasty by resectoscope and 24 patients (48%) of patients undergoing septoplasty by cold scissors group had a live birth. There was no statistically significant difference among the pregnancy outcomes of the two surgical techniques.

Conclusion: Hysteroscopic septoplasty is a safe, effective and minimally invasive method for uterine septum treatment. There is no significant difference in the live birth rates according to whether the resectoscope or cold scissors were used. Infertile patients with uterine septum should be offered the option of hysteroscopy which is feasible with low complication rates and high pregnancy rates.

Keywords: Septate uterus, hysteroscopic septoplasty, resectoscope, hysteroscopy, cold scissor.

Öz

Amaç: Uterin septum kadınların büyük bir kısmını, özellikle tekrarlayan düşüğü olan hastaları etkilemektedir. Histeroskopik septoplasti tedavi için yararlı ve minimal invaziv bir tekniktir. Histeroskopi sonrası gebelik oranları değişik çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda histeroskopik septoplasti sonrası gebelik sonuçları ve farklı histeroskopik tekniklerin yararlı etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesinde 2007-2013 tarihleri arasında histeroskopik septoplasti gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastaların gebelik sonuçları üniversite bilgi sistemi ve telefon görüşmeleri ile takip edildi. Canlı doğum oranları ve düşükler değerlendirilmeye alındı. Farklı cerrahi teknikler (rezektoskop, soğuk makas) canlı doğum oranları baz alınarak karşılaştırıldı.

Corresponding Author: Deniz Şimşek

Ahlat State Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology,
Bitlis, Turkey

Received: 20.05.2017

Accepted: 16.06.2016

Bulgular: Yüz yirmi iki hasta çalışmaya dahil edildi. Doksan dört gebelik %77 oran ile gerçekleşti. Yetmiş dokuz canlı doğum ve 15 düşük saptandı. Altmış dört (%54) kadın en az bir canlı doğum gerçekleştirmişti. Histeroskopik septoplasti; 72 (%59) hastada rezektoskop, 50 (%41) hastada 5 mm histeroskop ve soğuk makas kullanılarak gerçekleştirildi. Rezektoskop ile işlem gören hastalardan 42'sinde (%58) ve soğuk makas ile gerçekleştirilen hastalardan 24'ünde (%48) canlı doğum gerçekleşti. Cerrahi tekniklere göre canlı doğum oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Histeroskopik septoplasti; uterin septum tedavisinde güvenli, yararlı ve minimal invaziv bir yöntemdir. Rezektoskop ve soğuk makas kullanımına göre canlı doğum oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Uterin septuma sahip infertil hastalara histeroskopi seçeneği düşük komplikasyon oranları ve yüksek gebelik sonuçları ile önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: Uterin septum, histeroskopik septoplasti, rezektoskop, histeroskopi, soğuk makas.

Introduction

Congenital uterine malformations due to Müllerian fusion defects are the most common anomalies of the reproductive system. However, the true incidence and the prevalence of Müllerian duct anomalies are difficult to evaluate as different studies have been conducted on different patient populations, using non-standardized classification systems and diagnostic procedures resulting in widely disparate estimates with a prevalence of 6.7%, 7.3%, and 16.7% in the general, infertile, and recurrent miscarriage populations, respectively (1,2).

A recent review on Müllerian anomalies has reported arcuate uterus as the most common uterine malformation in the general and recurrent miscarriage populations, followed by septate and bicornuate uteri. However septate uterus is the most common anomaly observed in the infertile population, followed by arcuate and bicornuate uteri (2). Other reviews have concluded that septate uterus is the most common anomaly in infertile and recurrent miscarriage populations (3-5).

Septate uterus results from partial or complete failure of the resorption of the uterovaginal septum after fusion of the paramesonephric ducts. Although it is associated with some poor reproductive outcomes and obstetric problems, the involved mechanisms are still the subject of debate. Uterine septum may influence infertility by hindering embryo implantation via ultra-structural mucosal alterations. These changes may cause poor response to oestrogens in the septal mucosa, abnormal placentation, or uncoordinated contractility (6). The association between septate uterus and spontaneous miscarriage is well known, with spontaneous miscarriage rates of approximately 60% (7). Septate uterus is also associated with the worst obstetric outcomes in Müllerian duct anomalies, with overall premature birth and foetal survival rates ranging from 9% to 33%, and 10% to 75% respectively (8-10). Although being suggested as a potential cause of infertility (9,11,12), surgical intervention in all women with septate uterus, including those with no history of adverse pregnancy outcomes, remains controversial (13).

Hysteroscopic metroplasty is the appropriate therapeutic option for septate uterus. It is a minimally invasive technique with shorter operative and hospitalization times and lower morbidity and mortality. After the approval of hysteroscopic metroplasty, laparotomy is no longer preferred for uterine septum treatment.

Hysteroscopic septoplasty is definitely beneficial for achieving conception with pregnancy and live birth rates ranging from 39% to 81% (12,14) and from 26% to 73% (15,16), respectively. There is lack of evidence of prospective randomized studies comparing surgical intervention and no intervention in patients with uterine septum because of ethical reasons. Although numerous studies investigating reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty have been conducted, studies comparing reproductive outcomes in patients who underwent hysteroscopic septoplasty, performed with different surgical instruments (electrosurgery or cold scissors) are limited.

The primary aim of this study was to assess patients' reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty and the secondary aim was to compare patient characteristics and reproductive outcomes achieved with the two different surgical techniques.

Materials and Methods

We retrospectively evaluated all patients admitted from 2007 to 2013 to our clinic in the hospital of Ege University Faculty of Medicine after the approval of the institutional review board of the university. All patients' data were collected through the university's registry system. Data from patients undergoing hysteroscopic resection of the uterine septum were reviewed. A total of 122 patients who had a normal endocrinological evaluation (Follicle Stimulating Hormone on the 2-5th and progesterone levels on the 21st menstruation day) and partners with normal semen analysis were included in the study. Patient characteristics, duration of involuntary childlessness, number of miscarriages, data on surgical operations, intraoperative and postoperative complications were retrospectively reviewed. All patients were telephoned and informed about our study. During the telephone interview, questions were asked about their ability to

conceive after hysteroscopic septoplasty; the time interval between the operation and conception; number of pregnancies, miscarriages, ectopic pregnancies, spontaneous miscarriages; number of live births and information on their gestational week and form of delivery.

The initial diagnosis of septate uterus was made by three-dimensional ultrasound (3D US). All operations were performed in the in-patient surgery department. Uterine septoplasty was performed under general anaesthesia in the follicular phase of the menstrual cycle, usually within seven days after the end of menstruation.

Hysteroscopic septoplasty was performed with resectoscope or scissors. Same operators performed all the operations. The operator chose the operation technique based on the thickness and length of the septum. A 26-French resectoscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) with a monopolar cutting knife electrode was used with the cutting current set at 50–70 W. After distending the uterine cavity with 5.0% mannitol, the septum was divided in an upward direction until both tubal ostia became equally visible in the resectoscope group. A 5.5-mm hysteroscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) and scissors were used. Saline was used as a distending medium in the scissors group. Septal incision was carried out using a thinning technique by which incisions were made along each side of the septum alternately, gradually thinning the septum until a remaining short, broad notch was then incised, from one cornual end to the other (17). Prophylactic antibiotics were administered and intrauterine prosthetic devices or hormonal preparations were not used postoperatively. The aim of the procedure was to accomplish a triangular and symmetric uterine cavity, which was achieved in all patients.

Patients without complication were discharged on the same day, returning for a follow-up visit approximately 2 months later for surgical outcome assessment by 3D US.

Variables were described as frequencies, mean \pm standard deviation of the mean, and median with ranges. Differences between groups were analysed using Fisher's exact and Mann Whitney tests and a p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the SPSS 21.0 software for Windows.

Results

One hundred and forty patients underwent hysteroscopic septoplasty between 2007 and 2013, of whom 122 were included this study and 18 were excluded due to an anomaly in her partner's semen analysis or additional pelvic pathologies. The mean age was 29.2 ± 5.6 years and mean duration of involuntary childlessness was 5.5 ± 3 years. The median number of miscarriages was one (range 0-7). Hysteroscopic septoplasty was performed with resectoscope in 72 (59%) patients and office

hysteroscope and scissors were used in 50 (41%) patients. Ninety four pregnancies occurred after hysteroscopic septoplasty with an overall pregnancy rate of 77%. Eighteen patients had two pregnancies.

In Table-1 we presented all the pregnancy rates including patients who had more than one pregnancy.

Patients were subdivided into two groups based on delivery of a live born baby or not. Group 1 had 66 patients (54%) with at least one live birth and Group 2 had 56 patients (45%) who did not give live birth. The mean ages of Group 1 and Group 2 were 27.9 ± 5.1 and 31.2 ± 6.1 years, respectively with a statistically significant difference ($p=0.002$). The mean duration of involuntary childlessness was 4.06 ± 2.58 years and 5.6 ± 3.4 years in Group 1 and Group 2, respectively, which significantly differed between the two groups ($p=0.007$). There was no statistically significant difference in the previous miscarriage numbers of these two groups ($p=0.91$).

Table-1. Reproductive Outcomes of 122 Patients Who Underwent Hysteroscopic Septoplasty.

Outcome	Subgroup	Number	Percentage
Total pregnancies		94	77%
Live births	Total	79	84% of total pregnancies
	Full term	61	
	Preterm	18	
Patients having babies	Total	66	55%
	One baby	53 (37 full term, 16 preterm)	
	Two babies	13 (24 full term, 2 preterm)	
Patients with miscarriages	Total	15	15 %
	One miscarriage	8	
	Two miscarriages	2	
	Three miscarriages	3 (and 3 term pregnancies)	
Caesarean section		46	70%

After hysteroscopic septoplasty 76 of 122 patients were able to achieve pregnancy, of these 66 giving a live birth and 10 patients experiencing a miscarriage (Table-2).

Table-2. Number of Patients Achieved Pregnancy.

Outcome	Number	Percent age
Patients undergoing hysteroscopic septoplasty	122	
Total number of patients achieving pregnancy	76	62%
Patients giving live birth	66	54%
Patients having only miscarriage(s)	10	8 %

From a total of 72 patients operated with resectoscope and from 50 operated with office hysteroscope and scissors, 42 (58%) and 24 (48%) had live births, respectively, with no significant difference between the

two operation techniques ($p=0.274$). There were no significant differences between two groups regarding age, duration of involuntary childlessness and miscarriage history. Their comparison is shown in Table-3. Uterine perforation occurred in two patients in the scissors group and pulmonary edema occurred in one patient in the resectoscope group as complications. No mortality had occurred.

The majority of patients underwent caesarean section ($n=46$, 70%). None of the pregnancies were complicated by uterine rupture during the course of the pregnancy or delivery. The mean time interval between uterine septoplasty and the first conception was 11 ± 8 months.

The two patients who having uterine perforation in the scissors group had live full-term births via caesarean section. Similarly, the one patient with pulmonary edema in the resectoscope group had a live birth via caesarean section.

Table-3. Comparison of the Surgical Techniques.

Surgical technique	Scissors	Resectoscope	p value
Number (n)	50	72	
Mean duration of involuntary childlessness (year)	4.9	4.7	0.697
Age (mean \pm std)	29.1 \pm 5.9	29.6 \pm 5.85	0.668
Live birth	24 (48%)	42 (%58)	0.274
Miscarriage (median number) (range)	1 0-8	0 0-6	0.326
Complication	2 uterine ruptures	1 pulmonary edema	

Discussion

Uterine septum affects a large proportion of women but especially those experiencing infertility and miscarriages. The etiology of reproductive failure, i.e. the mechanism that causes early pregnancy loss and infertility is not yet established, and whether septate uterus is a cause of infertility is still a subject of debate. Patients with uterine septum usually can conceive, they can have and unproblematic pregnancy resulting in a live birth but the majority of the patients have missed or spontaneous miscarriage in late first trimester or early second trimester. Thus, we evaluated the time period between unprotected intercourse and operation. World Health Organization has defined this period as involuntary childlessness (18). Furthermore, surgical intervention in all patients with septate uterus presenting no adverse pregnancy outcomes is controversial (13). Although prospective randomized studies comparing pregnancy outcomes in patients undergoing or not undergoing surgical intervention would theoretically

clarify this issue further probably it would not practically be possible due to ethical reasons. Nevertheless, in a study in which reproductive outcomes were evaluated in 102 and 25 patients who accepted and rejected undergoing a hysteroscopic septoplasty, respectively, a significant difference of pregnancy and full-term delivery rates between the groups. Despite the small number of patients who refused surgery and the lack of randomization (9), this is the only study comparing operated and non-operated patients.

Although no consensus exists on the most appropriate diagnostic method; hysterosalpingography, two-dimensional ultrasound, MRI, hysteroscopy and 3D US are widely used for uterine septum diagnosis (5,19-21). 3D US enables and appropriate visualization of both the internal and external contour of the uterine fundus which is useful in the diagnosis of congenital anomalies. Compared with other imaging techniques, the sensitivity and specificity of 3D US are above 90% (22,23). In our study, all patients were evaluated using 3D US before the operation and during the post-operative follow-up. However, we were not able to differentiate between uterine septum and bicornuate uterus in one patient, and had to perform laparoscopy to distinguish between these two anomalies. In our hospital, all the patients with uterine septum were performed 3D US to identify the uterine fundus appropriately and the length of the septum and the distance between the uterine serosa and transvers plane extending between tubal ostiums. Metroplasty could be performed under laparoscopic vision, intraoperative transrectal ultrasonography (24) or abdominal ultrasound guidance (25) to avoid uterine perforation. In our study, we did not need to use any of these additional procedures. Recently, Malik et al. (25) represented a new hysteroscopic septoplasty technique using MyoSure Tissue Removal System. This is a novel technique used to treat submucous fibroids and polyps. However authors have showed that it could also be used for septoplasty.

The suggested conventional surgical intervention for septate uterus was transabdominal metroplasty as Strassman operation (27), but it has been replaced by hysteroscopy because of the former's high complication rates associated with postoperative adhesions potentially leading to infertility. Resectoscope and scissors are the mostly preferred techniques to perform uterine septoplasty. These techniques differ from each other by distending media, cervical dilatation and need of general anaesthesia. However, the experience of the surgeon is the most important factor in choosing the technique. In our study the operator chose the operation technique based on the thickness and length of the septum.

Hysteroscopic metroplasty obviously benefits pregnancy outcomes nevertheless different techniques have not

been compared circumstantially. In a study, authors had compared resectoscope and cold scissors on pregnancy outcomes. They determined more pregnancies by cold scissors however they included only 70 patients and only 17 of them were operated by scissors (28). In another study authors stated the benefit of metroplasty on pregnancy rate regardless of the technique yet, the weakness of the study was the lack of equal distribution among the groups including 102 patients (29). Our study is unique in evaluating the pregnancy outcomes and comparing the techniques. There were 72 patients in the resectoscope group and 50 in the scissors group. The number of the included patients was one of the largest among relevant studies in the literature. The two groups did not have a statistically significant difference in pregnancy outcomes and live birth rates.

In our study, the overall pregnancy rate after hysteroscopic septoplasty was 77% and sixty-six of 122 patients (55%) had at least one live birth, similar to already published results (27). However, fifty-six (45%) patients were not able to have live birth after hysteroscopic septoplasty. There was a significant difference in age and involuntary childlessness duration between patients who had a live birth and patients who did not have a live birth. Older age adversely affected pregnancy rates after hysteroscopic septoplasty. Although we found no difference in pregnancy outcomes and history of miscarriage before hysteroscopic septoplasty, in a recent study authors stated that women with a history of recurrent miscarriages had a significantly higher pregnancy rate after uterine septoplasty compared to women without a history of recurrent miscarriages (30). Extra-uterine pathologies, including endometriosis, uterine receptivity and quality of oocyte may have played a role in the fecundity of the patients.

Despite the simplicity and minimal intraoperative and postoperative morbidity of the hysteroscopic approach, uterine perforation and pulmonary edema were two notable complications in our study, but no mortality occurred. Women undergoing hysteroscopic septoplasty are known to have a higher risk of uterine rupture in a subsequent pregnancy. In a recent study, a total of 14 cases of uterine rupture occurred after hysteroscopy (31), but none of our patients experienced uterine rupture during their pregnancies. It is possible that higher Caesarean section rates may have reduced the risk of uterine rupture in our study. Caesarean section was not recommended to any of the patients, however most of the patients' decision was Caesarean section due to fear and anxiety of harming the baby.

Conclusion

Hysteroscopic septoplasty appeared to be a safe and effective method resulting in subsequently high pregnancy rates. No significant difference was observed between the use of resectoscope and scissors to conduct the procedure. Experience of the surgeon is the most important factor in choosing the technique. All patients, including asymptomatic women with incidentally diagnosed uterine septum, should be informed in detail and thoroughly on its possible adverse effects on pregnancy and that it can cause infertility and missed miscarriages. The option of an operation should be kept in mind especially for women who want to conceive unless they have a history of adverse reproductive outcomes. Metroplasty with hysteroscopic cold scissors which is a less invasive technique should be primarily performed

Acknowledgments: None.

Disclosure statement: A signed declaration of no conflict of interest has been provided by all the authors involved in the study.

References

1. Ashton D, Amin H, Richart R, Neuwirth R. The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1988;72(1):28-30.
2. Saravelos SH, Cocksedge K A, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):415-29.
3. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human Reprod Update* 2001;7(2):161-74.
4. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89(1):1-16.
5. Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: Imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233(1):19-34.
6. Sparac V, Kupesic S, Ilijas M, Zodan T, Kurjak A. Histologic architecture and vascularization of hysteroscopically excised intrauterine septa. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8(1):111-6.
7. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. Pregnancy: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9(7):1328-32.
8. Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):341-50.

9. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(2):128-30.
10. Maneschi F, Zupi E, Marconi D, Valli E, Romanini C, Mancuso S. Hysteroscopically detected asymptomatic müllerian anomalies. Prevalence and reproductive implications. *J Reprod Med* 1995;40(10):684-8.
11. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies. *Reprod BioMed Online* 2014;29(6):665-83.
12. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: A prospective controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91(6):2628-31.
13. Acien P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12(7):1372-6.
14. Hollett-Caines J, Vilos GA, Abu-Rafea B, Ahmad R. Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic septum division. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(2):156-9.
15. Wang JH, Kai-Hong X, Lin J, Chen XZ. Hysteroscopic septum resection of complete septate uterus with cervical duplication, sparing the double cervix in patients with recurrent spontaneous abortions or infertility. *Fertil Steril* 2009;91(6):2643-9.
16. Valle RF. Hysteroscopic treatment of partial and complete uterine septum. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;41(3):310-5.
17. March CM, Israel R. Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(4):834-42.
18. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. DHS Comparative Reports No. 9. Maryland; ORC Macro and the World Health Organisation 2004.
19. Nicolini U, Bellotti M, Bonazzi B, Zamberletti D, Candiani GB. Can ultrasound be used to screen uterine malformations? *Fertil Steril* 1987;47(1):89-93.
20. Bermejo C, Martínez Ten P, Cantarero R, et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(5):593-601.
21. Fedele L, Dorta M, Brioschi D, Massari C, Candiani GB. Magnetic resonance evaluation of double uteri. *Obstet Gynecol* 1989;74(6):844-7.
22. Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;1(6):578-82.
23. Raga F, Bonilla-Musoles F, Blanes J, Osborne NG. Congenital Müllerian anomalies: Diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1996;65(3):523-8.
24. Ghirardi V, Bizzarri N, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Intraoperative transrectal ultrasonography for hysteroscopic metroplasty: Feasibility and safety. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(5):884-8.
25. Vigoureux S, Fernandez H, Capmas P, Levaillant J-M, Legendre G. Assessment of abdominal ultrasound guidance in hysteroscopic metroplasty. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(1):78-83.
26. Malik R, Rizwan S, Rizk B. Resection of uterine septum using the myosure tissue removal system. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;6(22):S123.
27. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73(1):1-14.
28. Cararach M, Penella J, Ubeda A, Labastida R. Hysteroscopic incision of the septate uterus: Scissors versus resectoscope. *Hum Reprod* 1994;9(1):87-9.
29. Fedele L, Arcaini L, Parazzini F, Vercellini P, Di Nola G. Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: Life-table analysis. *Fertil Steril* 1993;59(4):768-72.
30. Nouri K, Ott J, Huber JC, Fischer E-M, Stögbauer L, Tempfer CB. Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus-a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;21(8):52.
31. Sentilhes L, Sergent F, Roman H, Verspyck E, Marpeau L. Late complications of operative hysteroscopy: Predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):134-8.

Bel ağrılı hastalarda ağrı, kinezyofobi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

The relationship between pain, kinesiophobia and quality of life in patients with low back pain

Sevtaç Günay Uçurum

Aybuke Cansu Kalkan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bel ağrısı klinikte en sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen muskuloskeletal bir problemdir. Kinezyofobi varlığı bel ağrısı tedavisini olumsuz yöne etkileyebilir ve kişinin özür oranını arttırabilir. Çalışmamızda bel ağrısı olan kişilerde ağrı, yaşam kalitesi ve kinezyofobi arasındaki ilişkiyi karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine başvuran 80 bel ağrılı hasta (Yaş ortalamaları 45.29±14.97 yıl) dâhil edildi. Ağrı "Görsel Anolog Skalası (GAS) ile, Kinezyofobi "Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ)" ile ve SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: İstirahat GAS değeri ortalaması 3.10± 2.75, aktivite GAS değeri ortalaması 6.66± 2.38 olup ortalama kinezyofobi skoru 43.15± 6.16, ortalama SF-36 fiziksel komponent skoru 56.25± 24.42 ve ortalama SF-36 mental komponent skoru 62.95±20.56 puandır. Bireylerin kinezyofobi değerleri ile yaşları ($r=0.237/p=0.034$), istirahat ve aktivite sırasındaki GAS değerleri ($r=0.242/p=0.032$ - $r=0.293/p=0.008$), eğitim durumları ($r=-0.279/p=0.002$), yaşam kalitesinin fiziksel ($r=-0.236/p=0.035$) ve mental komponent ($r=-0.323/p=0.003$) parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Bel ağrılı hastalarda kinezyofobi yaş, istirahat ve aktivite ağrısıyla ile pozitif yönde zayıf bir ilişki gösterirken, eğitim durumu, yaşam kalitesinin fiziksel ve mental komponentleri ile negatif yönde zayıf bir ilişki göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Bel ağrısı, kinezyofobi, yaşam kalitesi.

Abstract

Aim: Low back pain is a musculoskeletal problem most commonly encountered in the clinic and adversely affecting quality of life. Kinesiophobia can negatively affect the treatment of low back pain and may increase the rate of disability. The purpose of this study was to compare of pain, kinesiophobia and quality of life in patients with low back pain.

Materials and Methods: Eighty low back pain patient (average age 45.29±14.97) who was applied İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation were included. Kinesiophobia by the Tampa Scale for Kinesiophobia, pain severity was evaluated by using Visual Analogue Scale, and quality of life by SF-36 quality of life index.

Yazışma Adresi: Sevtaç Günay Uçurum

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 31.03.2017 Kabul Tarihi: 20.06.2017

Results: Rest pain was 3.10 ± 2.75 and activity pain 6.66 ± 2.38 . Average Kinesiophobia score was 43.15 ± 6.16 and average SF-36 Physical and mental components score was 56.25 ± 24.42 and 62.95 ± 20.56 , respectively. Kinesiophobia score showed a significant correlation with age ($r=0.285/p=0.011$), rest and activity pain ($r=0.242/p=0.032$ and $r=0.293/p=0.008$), educational level ($r=-0.279/p=0.002$), SF-36 physical component ($r=0.236/p=0.035$) and mental score ($r=-0.323/p=0.003$).

Conclusion: While kinesiophobia correlated positively with age, rest and activity pain in patients with low back pain, it showed negative correlation with education status, physical and mental components of quality of life.

Keywords: Low back pain, kinesiophobia, quality of life.

Giriş

Bel ağrısı yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, verimliliği azaltan ve günlük yaşam aktivitelerini yapılabilme becerisini sınırlayan klinikte yaygın olarak karşılaştığımız bir kas iskelet sorunudur (1,2). Yaşam boyu genel nüfusun %65-80 'inde oluşabilen ve görülme oranı giderek artan bir sağlık sorunudur (3). Kişinin motivasyonunu etkileyerek, fiziksel ve psikolojik problemlere de yol açabilir (1).

Biyopsikososyal modele göre insan postüründeki değişimler, kas kuvvet dengesizlikleri, eklemlerde oluşan problemler, hareket kısıtlılıkları gibi omurgaya ait problemler ve alt ekstremitte problemlerinin yanı sıra düşünceler, tutumlar ve davranışlar da kronik bel ağrısını etkileyebilir (4,5). Stres, anksiyete ve depresyon ağrıya sekonder gelişebilir, anksiyete ve depresyon ağrı duyarlılığını arttırabilir (2,6). Ağrıyı genel olarak 3 aydan az süren potansiyel doku hasarı ile birlikte bir uyarana karşı oluşan, hoş olmayan emosyonel bir cevap olarak tanımlayabiliriz. Doku hasarı düzeldikten sonra bile ağrının hissedilmesi, ağrının artık doku hasarına bağlı bir belirti olmadığı ve ağrı davranışının primer hastalık haline geldiği ve kendine özgü özelliklerinin olduğu, normal olmayan bir durumdur (7).

Kinezyofobi yeniden yaralanma ya da hareketle ağrı oluşması korkusu olarak tanımlanabilir (8,9). Kronik vakalarda ağrı şiddeti ve ağrıya kognitif yanıt fonksiyonel bozukluklar ile beraber oluşur. Ağrılı durumda verilen kognitif yanıtlar korku kaçınma modelini oluşturur (1,10). Kinezyofobi hastalarda hareketin yeniden yaralanmaya veya ilave ağrıya yol açacağı inancı oluştuğu için, ağrının kalıcı olmasında bir risk faktörüdür. Bel ağrılı hastalarda erken dönem mobilizasyon ve egzersizin yararlı olduğu, hareketsizliğe bağlı olarak ağrının arttığı ve bunun sonucunda uyku problemleri ve depresyonda artmanın görüldüğü yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir (11). Ağrı sonucunda oluşan kinezyofobi aktivitelerde kısıtlanmaya neden olmakta, bunun sonucunda fiziksel kapasitede, kuvvet ve esneklikte

azalma görülmektedir. Hareketten kaçınma korkusu sonucunda bel ağrısının düzgün tedavi edilememesi, buna bağlı iş günü kayıplarının artması, yaşam kalitesinde azalma, depresyona yatkınlık, uyku düzeninde azalma da karşımıza çıkacak problemler arasındadır (2,3,12-14).

Kronik bel ağrısı ve fonksiyonel yetersizlik gelişiminde ağrıya bağlı korku ve kaçınma davranışlarının rolünün anlaşılması, bel probleminin tedavisinde ve özür oranının azaltılmasında önemli katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda bel ağrısı olan kişilerde kinezyofobi oluşup, oluşmadığını görmeyi ve oluşan kinezyofobi ile ağrı ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Karar No: 33/ 22.02.2017).

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız bel ağrısı problemi olan hastalarda kinezyofobi varlığını belirlemek ve kinezyofobi varsa bunun ağrı, özür ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla bir anket çalışması olarak planlandı. Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'ne başvuran bel ağrısı şikayeti olan, en az 6 haftadır şikayetleri devam eden, 18-80 yaş aralığında gönüllü 80 kişi dâhil edildi. Herhangi bir omurga ve pelvise ait kırık ya da cerrahi geçirmiş olan, inflamatuvar bir hastalığı olan ya da nörolojik, duyuşal ve kassal paralizisi bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya katılan kişilerin cinsiyet, yaş, boy, kilo, şikayet süresi, eğitim durumu gibi kişisel bilgileri oluşturulan değerlendirme formu ile, hissettikleri ağrı miktarı "Görsel Analog Skalası (GAS) ile, kinezyofobi varlığı "Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TÖK)" ile ve yaşam kaliteleri SF-36 Yaşam kalitesi anketi" ile değerlendirildi.

GAS ağrının algılanma şiddetini belirlemeye yarayan kas iskelet sistemi ile ilgili çalışmalarda

sıklıkla kullanılan geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir skaladır. 100 mm uzunluğunda yatay bir çizgiden oluşmaktadır. Çizginin başında ve sonunda iki işaret bulunmaktadır. Çizginin başındaki işaret 0 mm-hiç ağrı olmadığı durumu, çizginin sonundaki işaret 100 mm-dayanılmaz ağrıyı ifade eder (15). Kişilerden istirahat ve aktivite sırasında hissettikleri maksimum ağrı için bu horizontal çizgi üzerine bir işaret koymaları istendi ve sonuçlar cm cinsinden kaydedildi.

TÖK muskuloskeletal ağrı için geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan 17 soruluk bir ankettir (16,17). Ölçekte her soru için 4 puanlık Likert puanlama sistemi (1=Kesinlikle katılmıyorum, 2=Katılıyorum, 3=Katılmıyorum, 4=Tamamen katılıyorum) kullanılmaktadır. Anket sonucunda kişi verdiği cevaplara göre 17-68 arasında total bir skor almaktadır. Ölçekte kişinin aldığı puanın yüksek oluşu kinezyofobisinin de yüksek olduğunu göstermektedir (16). Çalışmamızda kişilerin verdikleri yanıtlar doğrultusunda toplam puan kaydedildi.

SF-36 birçok amaç için kullanılabilen, 36 sorudan oluşan, kişinin sağlık durumunu belirleyen ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan bir ankettir (18,19). Bu ankette fiziksel fonksiyonellik, ağrı, fiziksel sağlık, canlılık, mental sağlık, sosyal fonksiyonellik ve duygusal rol olarak 8 bileşen mevcuttur ve Likert puanlama sistemi kullanılır (20). Puanlama 100 puan üzerinden yapılmaktadır ve alınan puanlar her bileşen için 0 ile 100 puan arasındadır (18). Çalışmamızda kişilerin verdikleri yanıtlar doğrultusunda ölçeğin fiziksel sağlık ve mental sağlık bileşenleri kaydedildi.

Çalışma için gerekli örneklem büyüklüğünü belirleyebilmek amacı ile *G*Power* (*G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Germany*) paket programı kullanıldı. Çalışmada, $\alpha=0.05$ tip I hata, $r=0.3$ etki büyüklüğü ile % 80 güç elde edebilmek için en az 64 olgudan oluşan bir örneklem alınmasına gerek olduğu hesaplandı. Bu çalışmada 80 kişiye ulaşıldı. Bu örneklem büyüklüğü ile çalışmanın gücü $\alpha=0.05$ tip I hata, $r=0.3$ etki büyüklüğü ile %85 olarak hesaplandı.

Elde edilen tüm verilerin analizi *SPSS 16.0 for Windows* istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *Shapiro Wilks* testi ile incelenmiştir. Test sonucunda verilerin normal dağılmadığı görülmüştür. Kinezyofobi değerleri ile yaşam kalitesi ve ağrı parametreleri arasındaki ilişki verilerimiz non-parametrik olduğu için *Spearman* korelasyon analizi

ile değerlendirilmiştir. Eğitim durumu ve kinezyofobi arasındaki ilişki *Kendall*'in tau-b katsayısı korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ 'dir.

Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri, kinezyofobi ve yaşam kalitesi değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Bireylerin Demografik Bilgileri, Yaşam Kalitesi ve Kinezyofobi Ölçümleri.

Değişkenler	Ortalama±SS
Yaş(yıl)	45.29±14.97
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	26.86±5.67
Cinsiyet (%)	
Kadın	60(%75)
Erkek	20(%25)
Şikâyet süresi (ay)	18.6±17.72
Eğitim durumu (%)	
Okur yazar değil	2 (%2.5)
İlkokul	37 (%46.3)
Ortaokul	4 (%)
Lise	17 (%21.3)
Üniversite	20 (%25)
İstirahat GAS	3.10± 2.75
Aktivite GAS	6.66± 2.38
SF-36 fiziksel komponent	56.25± 24.42
SF-36 mental komponent	62.95±20.56
TKÖ	43.15± 6.16

Çalışmamıza 60'ı kadın 20'si erkek olmak üzere toplam 80 olgu dâhil edildi. Yaş ortalamaları 45.29±14.97 yıl ve ortalama şikâyet süreleri 18.6±17.72 ay olan bireylerin, istirahat sırasındaki GAS değeri ortalaması 3.10± 2.75, aktivite sırasındaki GAS değeri ortalaması 6.66± 2.38 olup ortalama Genel TÖK skoru 43.15± 6.16 bulunmuştur. Ortalama SF-36 fiziksel sağlık skoru 56.25± 24.42 ve ortalama SF-36 mental sağlık skoru 62.95±20.56 puandır. Bireylerin kinezyofobi değerleri ile yaşları ($r=0.237/p=0.034$), istirahat ve aktivite sırasındaki GAS değerleri ($r=0.269/p=0.016$ ve $r=0.321/p=0.004$), eğitim durumları ($r=0.312/p=0.005$), yaşam kalitesinin fiziksel ($r=0.220/p=0.048$) sağlık ve mental sağlık ($r=0.286/p=0.010$) parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bireylerin kinezyofobi değerleri ile yaşları, istirahat ve aktivite sırasındaki GAS değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunurken; eğitim durumları, yaşam kalitesinin fiziksel ve mental komponent parametreleri arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur. ($p<0.05$) (Tablo-2).

Tablo 2. Bireylerin Kinezyofobi Düzeyi İle Diğer Parametreler Arasındaki İlişki.

	r	p
Yaş	.285*	.011*
Şikâyet süresi	.007*	.950
Eğitim durumu	-.279*	.002**
İstirahat GAS	.242*	.032*
Aktivite GAS	.293*	.008**
SF-36 fiziksel komponent	-.236*	.035*
SF-36 mental komponent	-.323*	.003**

r=+Kendall'ın tau-b Katsayısı, *Spearman korelasyon katsayısı, GAS: Görsel analog skalası.

p=*anlamlılık düzeyi 0.05, **anlamlılık düzeyi 0.01

Tartışma

Çalışmamızda bel ağrısı olan olgularda oluşan kinezyofobinin değerlendirilmesi ve bunun ağrı ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisinin belirlenmesini amaçladık. Bel ağrısı olan olgularımızda yüksek oranda kinezyofobi geliştiğini ve bunun da yaş, eğitim durumu, ağrı ve yaşam kalitesiyle ilişkili olduğunu bulduk. Bireylerin kinezyofobi değerleri ile yaş, istirahat ve aktivite sırasındaki GAS değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunurken, eğitim durumları, yaşam kalitesinin fiziksel ve mental komponent parametreleri arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulundu.

Kinezyofobi ağrılı bir yaralanma ya da yeniden yaralanma durumuna hassasiyet hissiyle sonuçlanan, fiziksel hareket ve aktivitenin zayıflatıcı, mantık dışı ve aşırı korkusu olarak ifade edilmektedir (21). Ağrı şiddeti ve ağrıya kognitif cevaplar fonksiyonel bozuklukla ilişkilidir(1). Bu durum bireylerin normal fonksiyonunu yeniden kazanmasını önler, özürüllüğü artırır ve rehabilitasyonu olumsuz yönde etkiler (4,22).

Meewisse ve ark. (16) yaptıkları çalışmalarında akut bel ağrılı hastalarda hem kinezyofobi hem de korku-kaçınma davranışlarının ağrıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Picavet ve ark. (8) 1845 kronik bel ağrılı hastayla yürütmüş oldukları çalışmada ağrı ve kinezyofobi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Buna karşılık Thomas ve ark. (24) tarafından yapılan 50 kronik bel ağrılı hastasının dahil edildiği çalışmada ağrı ile kinezyofobi arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Uluğ ve ark. (1), 300 bel ağrılı ve 300 boyun ağrılı hastayla yürütmüş oldukları çalışmada ağrının her iki grupta benzer olduğu ancak fiziksel aktivite skorları ve kinezyofobi ölçeği değerlerinin bel ağrılı grupta önemli derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde bel ağrısı olan kişilerde önemli derecede kinezyofobi olduğunu, hem istirahat GAS değerleri hem de aktivite GAS değerleri ile kinezyofobi değerleri arasında ilişki olduğunu bulduk. Bununda ağrının varlığında hastaların yapacakları egzersizin ya da

hareketin onların ağrılarını daha fazla arttıracakı düşüncesine sahip olmalarıyla ilişkilendirdik.

Mason ve ark. (12) tarafından yapılan 86 kronik bel ağrılı hastanın dahil edildiği çalışmada ortaya çıkan ağrı ve bu ağrı şiddetinin yaşam kalitesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bergsten ve ark. (22) 265 hastayla yapmış oldukları çalışmada, yüksek TAMPa kinezyofobi ölçeği skoruna sahip hastaların yarısında yüksek özür oranı bulunmuş, kinezyofobi ve özürüllük arasında düşük korelasyon olduğunu ifade etmişlerdir. Antunes ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmaya 193 kronik bel ağrılı birey katılmış olup bireyler depresyonu olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Depresyonu olan grupta ağrı, kinezyofobi ve yaşam kalitesiyle ilişkili parametre skorlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Mayalı ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada kronik bel ağrılı hastaların özürüllük düzeyinin daha yüksek, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ağrı ve fiziksel fonksiyonu ifade eden parametre skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Monticone ve ark. (5) kronik bel ağrılı 90 hastanın katıldığı randomize kontrollü çalışmasında kinezyofobinin gelişimi ve kalıcılığında psikolojik faktörlerin de rol oynadığı vurgulanmış ve egzersiz programıyla karşılaştırıldığında uzun süreli multidisipliner yaklaşımın özürüllük, korku-kaçınma davranışları ve ağrıyı azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği ifade edilmiştir. Yine benzer şekilde Trocoli ve ark. (23) tarafından çalışmada kinezyofobi ile anksiyete ve depresyon arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Altuğ ve ark. (25), 112 kronik bel ağrılı hastanın katıldığı çalışmada kinezyofobi ve yaşam kalitesi parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır ve kinezyofobi varlığının, yaşam kalitesinin tüm parametreleri ile negatif bir ilişki içinde olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Uluğ ve ark. (1) yapmış oldukları çalışmalarında bel ağrılı olgularda yüksek şiddette kinezyofobi geliştiğini ve bu kinezyofobinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda literatürle benzer olarak kinezyofobi ile yaşam kalitesinin fiziksel ve mental sağlık parametreleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulduk. Kinezyofobi yaş ve ağrı ile beraber artarken, aynı zamanda kişinin yaşam kalitesinin azaldığını tespit ettik.

Çalışmamızla ilgili bazı kısıtlılıklarımız mevcuttur. Bunlardan ilki kişi sayısıdır. Çalışmamıza 80 hastayı dâhil ettik, ancak örneklem sayısının artırılması hata payını en aza indirmek için daha uygun olurdu. İkincisi çalışmaya dâhil edilen kişiler bel problemlerine göre kategorize edilebilirdi. Üçüncüsü şikâyet süreleri akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilirdi. Böyle bir sınıflandırma her evredeki ağrı, kinezyofobi ve yaşam kalitesini ayrı olarak hesaplamaya olanak tanır ve hem hasta şikâyet profili hem de uygulanacak tedavi yönetimi açısından fizyoterapistlere yol gösterici olurdu. Son olarak sağlıklı

kişilerden oluşan bir kontrol grubu çalışmaya dâhil edilebilir ve her iki grup arasında karşılaştırma yapılabilir, incelenen parametrelerin sağlıklı ve hasta bireyler arasındaki farkları hesaplanabilirdi.

Sonuç

Bel ağrılı hastalarda yüksek derecede kinezyofobi ortaya çıkmakta, yaşam kalitesinin fiziksel ve mental sağlık komponentleri olumsuz etkilenmektedir. Buna ek olarak

kinezyofobi nedeniyle hastalar aktivitelerini kısıtlar ve egzersiz yapmaktan kaçınırlar. Bu durum hastaların düzgün bir şekilde tedavi edilebilmelerini engelleyebilir ve ağrının kronikleşmesine, özür oranının artmasına neden olabilir. Bu nedenle bel ağrılı hastaların tedavisinde fizyoterapi uygulamalarının yanı sıra kinezyofobinin de çözülmesini sağlayacak multidisipliner yaklaşımların tercih edilmesi daha uygun olabilir.

Kaynaklar

1. Uluğ N, Yakut Y, Alemdaroğlu İ, et al. Comparison of pain, kinesiophobia and quality of life in patients with low back and neck pain. *J Phys Ther Sci* 2016;28(2):665-70.
2. Antunes RS, Macedo BGD, Amaral TDS, et al. Pain, kinesiophobia and quality of life in chronic low back pain and depression. *Acta Ortop Bras* 2013;21(1):27-9.
3. Mayalı FT, Oz B, Gulpek D, et al. The effect of depressive emotional state on the Efficacy of Physical Therapy in Patients with Low Back Pain. *MBSJHS* 2016; 2(2), 6-13.
4. Monticone M, Ambrosini E, Rocca B, et al. A multidisciplinary rehabilitation programme improves disability, kinesiophobia and walking ability in subjects with chronic low back pain: Results of a randomised controlled pilot study. *Eur Spine J* 2014;23(10):2105-13.
5. Monticone M, Ferrante S, Rocca B, et al. Effect of a long-lasting multidisciplinary program on disability and fear-avoidance behaviors in patients with chronic low back pain: Results of a randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2013;29(11):929-38.
6. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *The Lancet* 1999;354(9178):581-5.
7. Roditi D, Robinson ME. The role of psychological interventions in the management of patients with chronic pain. *Psychol Res Behav Manag* 2011;4(1):41-9.
8. Picavet HSJ, Vlaeyen JW, Schouten JS. Pain catastrophizing and kinesiophobia: Predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol* 2002;156(11):1028-34.
9. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, et al. Establishing clinically meaningful severity levels for the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-13). *Eur J Pain* 2016;20(5):701-10.
10. Vincent HK, Omlı MR, Day T, et al. Fear of movement, quality of life, and self-reported disability in obese patients with chronic lumbar pain. *Pain Med* 2011;12(1):154-64.
11. Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KM, et al. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2011;152(3):533-42.
12. Mason VL, Mathias B, Skevington SM. Accepting low back pain: Is it related to a good quality of life? *Clin J Pain* 2008;24(1):22-9.
13. Henrotin YE, Cedraschi C, Duplan B, et al. Information and low back pain management: A systematic review. *Spine* 2006;31(11):326-34.
14. Chung S, Lee J, Yoon J. Effects of stabilization exercise using a ball on multifidus cross-sectional area in patients with chronic low back pain. *J Sports Sci Med* 2013;12(3):533-41.
15. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain* 1975;1(4):379-84.
16. Swinkels-Meewisse EJCM, Swinkels RAHM, Verbeek ALM, et al. Psychometric properties of the Tampa Scale for kinesiophobia and the fear-avoidance beliefs questionnaire in acute low back pain. *Manual Ther* 2003;8(1):29-36.
17. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, et al. Tampa kinezyofobi ölçeğinin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenirliliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2011;22(1):44-9.
18. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25(24):3130-9.
19. Kocuyigit H, Aydemir O, Olmez N, et al. Reliability and validity of the Turkish version of short-form-36 (SF-36). *Turkish J Drugs Therap* 1999;12(2):102-6.
20. McHorney CA, Ware Jr JE, Lu JR, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical Care* 1994;32(1):40-66.
21. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Manag* 1990;3(1):35-43.
22. Lüning Bergsten C, Lundberg M, Lindberg P, et al. Change in kinesiophobia and its relation to activity limitation after multidisciplinary rehabilitation in patients with chronic back pain. *Disabil Rehabil* 2012;34(10):852-8.
23. Trocoli TO, Botelho RV. Prevalence of anxiety, depression and kinesiophobia in patients with low back pain and their association with the symptoms of low back spinal pain. *Rev Bras Reumatol* 2016;56(4):330-6.
24. Thomas EN, Pers YM, Mercier G, et al. The importance of fear, beliefs, catastrophizing and kinesiophobia in chronic low back pain rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med* 2010;53(1):3-14.
25. Altuğ F, Ünal A, Kilavuz G, Kavlak E, Çitişli V, Cavlak U. Investigation of the relationship between kinesiophobia, physical activity level and quality of life in patients with chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2016;29(3):527-31.

Erken tip ilaç reaksiyonlarında beş yıllık Çukurova Üniversitesi Çocuk Alerji Kliniği deneyimi

Five-year experience on early type drug reactions in Çukurova University Clinic of Pediatric Allergy

Aylin Kont Özhan

Dilek Doğruel

Derya Ufuk Altıntaş

Mustafa Yılmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, kliniğimize ilaç alerjisi şüphesiyle başvuran hastaların demografik özellikleri, sebep olan ilaçların sıklığı, ilaç alerjisinde tanısal testlerin katkısını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği'ne Ocak 2010- Aralık 2015 tarihleri arasında erken tip ilaç alerjisi şüphesiyle başvuran 74 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, şüpheli ilaç(lar), oluşan reaksiyon, şüpheli ilacın uygulama yolu, atopi ve eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü, uygulanan tedavi ve tanısal testler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 74 hastada bildirilen 119 erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları değerlendirildi. İlaç ile ilişkili olduğu bildirilen en sık reaksiyon ürtiker (%40.2) ardından ürtiker/anjioödem (%29.8) ve anafilaksi (%10.3) olarak belirlendi. İlaçlardan sırasıyla en sık beta laktam antibiyotikler (%39.8), nonsteroid anti-inflamatuvarlar ile (%29.3) alerjik reaksiyon öyküsü vardı. Otuzaltı hastada (% 48.6) çoklu ilaç alerjisi öyküsü mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda beta laktam antibiyotikler en sık reaksiyon tarif edilen ilaçlar olup tanısal testler ile de bu sıklık doğrulanmıştır. Deri test ve/veya spesifik IgE ölçümü ile duyarlılık saptanmayan olgularda dahi tanıyı doğrulamak için ilaç provakasyon testlerinin de yapılması gerektiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İlaç alerjisi, erken tip reaksiyon, tanısal testler, ilaç provakasyon testleri.

Abstract

Aim: The aim of our study is to determine the demographic characteristics of the patients who admitted to our clinic, the frequency of the drugs used and the contribution of diagnostic tests on drug allergy.

Materials and Methods: Seventy-four patients, who admitted to the Çukurova University Clinic of Pediatric Allergy and Immunology between January 2010 – December 2015 with the suspicion of early type drug allergy, were included in the study. The medical records of the patients were reviewed and their age, gender, suspected drug(s), drug's reaction, the method which was used to apply the drug(s), atopy and accompanying diseases, family history, the treatment method and the diagnostic tests were evaluated retrospectively.

Results: The 119 early type drug hypersensitivity reactions reported in the 74 patients who were included in the study were evaluated. The most common reactions were determined as urticaria (40.2%) followed by urticaria/angioedema (29.8%) and anaphylaxis (10.3%). The drug reactions were respectively beta-lactam antibiotics (39.8%) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (29.3%) and there was also allergic reactions history. Thirty-six patients (48.6%) had multiple drug allergy history.

Yazışma Adresi: Dilek Doğruel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 11.05.2017 Kabul Tarihi: 30.06.2017

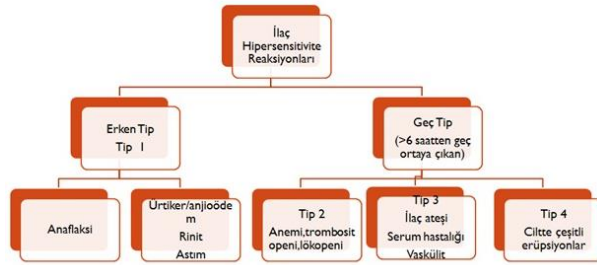
Conclusion: In our study beta-lactam antibiotics were the most commonly described drugs to show reaction, and this frequency was confirmed through diagnostic tests. It has been determined that drug provocation tests should also be performed in order to confirm the diagnosis even in cases where sensitivity is not detected by skin and/or specific IgE measurement.

Keywords: Drug allergy, early type reaction, diagnostic tests, drug provocation tests.

Giriş

İlaç alerji reaksiyonları, immünojen mekanizma ile ortaya çıkan ve ilaca özgü antikorların ve/veya T hücrelerin oluşumu ile sonuçlanan reaksiyonlardır (1). Günümüzde ilaç kullanımının artmasıyla ilaç alerjileri önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastaneye başvuran tüm hastaların yaklaşık %3-5'inde, hastaneye yatanların ise %10-15'inde ilaç alerjisi bulunduğu tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 6-9 yaş arası çocuklarda ailelerin bildirdiği ilaç alerjisi sıklığı % 2,8 bulunmuştur (3).

İlaç alerji reaksiyonlarının, ortaya çıkış sürelerine ve klinik bulgulara yol açan immün mekanizmanın tipine göre çeşitli sınıflandırmaları bulunmaktadır. Tedavi başlangıcında ilk dozdan 1 saat sonra, bazen 6 saate kadar uzayan ve immunglobulin (Ig)E ilişkili mekanizma ile ortaya çıkan ürtiker, anjiyoödem, konjonktivit, rinit, bronkospazm, kusma, diyare, karın ağrısı bulguları erken tip ilaç reaksiyonları olarak kabul edilir (Şekil-1) (1).



Şekil-1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırılması.

İlaç alerjisinin saptanması, altta yatan hastalığın klinik belirtileri ile ilacın oluşturduğu belirtilerin benzerliği veya aynı anda birden fazla ilaç kullanımının olması nedeniyle zor olabilmektedir (3). Bu nedenle hasta öncelikle ayrıntılı bir öykü ile değerlendirilmelidir. Bu amaçla, Avrupa İlaç Alerjisi Çalışma Grubu'nun (ENDA), ilaç alerjileri için hazırladığı spesifik bir anket formu kullanılmaktadır (4). Değerlendirmede bir sonraki basamak ise tanısal testlerin uygulanmasıdır. Bununla birlikte şüpheli ilaca eşit etkide ve yapısal olarak benzemeyen alternatif ilaç olmadığında ve/veya diğer ilaçlar ile de ciddi alerjik reaksiyon öyküsü

varlığında hastanın şüpheli ilaç açısından tanısal tetkikler ile değerlendirilmesi önerilmektedir (1).

Çalışmamızın amacı, kliniğimize erken tip ilaç alerjisi şüphesiyle başvuran hastaların demografik özellikleri, sorumlu ilaçları, gelişen ilaç reaksiyonlarının tipini ve ilaç alerjisi tanısında diagnostik testlerin katkısını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çukurova Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği'ne Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında erken tip ilaç alerjisi şüphesiyle başvuran 74 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta tıbbi kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, şüpheli ilaç(lar), oluşan reaksiyon ve ortaya çıkış zamanı, şüpheli ilacın uygulama yolu, atopi hikayesi, eşlik eden alerjik hastalıklar, hastada ve ailede daha önceden ilaç alerjisi varlığı, acil servise başvuru ve hastaneye yatış hikayesi, uygulanan tedaviler ve tanıya yönelik tetkikler retrospektif olarak değerlendirildi. Her hasta için verilerin kaydedildiği standart bir form dolduruldu. Son ilaç dozu alınından sonraki 6 saate kadar görülen reaksiyonlar erken tip reaksiyon olarak kabul edildi.

Hastalarda eşlik eden atopi varlığını araştırmak için ağaç, ot ve çayır polenleri, ev tozu akarları, küfler ve besin alerjisi öyküsü olanlara besin ekstraktları ile deri prik test, şüpheli ilaçla veya klinik olarak kullanımı uygun alternatif ilaçlarla deri prik test (DPT) ve intradermal test (İDT) uygulandı. Tanısal testler şüpheli ilaç reaksiyonundan en az 6 hafta sonra uygulandı ve testten bir hafta önce antihistaminikler kesildi.

Deri prik testi yapılırken pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/mL), negatif kontrol olarak ise %0.09'luk steril salin kullanıldı. İlk olarak şüpheli veya alternatif ilaçla DPT uygulandı. Deri prik testin negatif olması durumunda ilacın 1/1000 dilüsyonu ile başlanarak iritan olmayan maksimum konsantrasyona ulaşıncaya kadar artan dozlarda İDT yapıldı. Yirmi dakika sonra test bölgesinde bakılan ödem çapının, negatif kontrole göre 3 mm'nin üzerinde saptanması halinde test pozitif kabul edildi.

Beta laktam antibiyotiklerle reaksiyon öyküsü olan hastalarda immunocap yöntemi ile ampisilin, amoksisilin ve penisilin spesifik IgE varlığı araştırıldı ve 0.35 kU/L üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

İlaç alerjisinin deri testi ile gösterildiği hastalarda alternatif ilaç bulmak, şüpheli ilaçla deri testleri negatif olanlarda ilaç alerjisini doğrulamak veya çapraz reaktiviteyi dışlamak için hastalara ilaç provokasyon testi (İPT) uygulandı. Tüm ilaç provokasyon testleri hastane şartlarında ve acil müdahale imkanları sağlandıktan sonra gerçekleştirildi. Provokasyon testleri öncesinde fizik muayene ve solunum fonksiyon testlerinde FEV1 ölçümüyle hastalar değerlendirildi. Teste, öyküdeki reaksiyonun şiddetine göre başlangıç dozu 1/1000 ile 1/10 arasında değişen ilaç dozlarıyla başlandı. İlaç dozları, pozitif sonuç elde edilene kadar veya hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanan günlük tedavi dozuna ulaşana kadar 30 dakika aralıklarla uygulandı. Provokasyon testi sırasında veya test sonrasında öyküye göre öngörülecek bekleme süresinde cilt (ürtiker, anjiyoödem, makülopapüler döküntü), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, taşikardi), solunum sistemi (öksürük, hırıltı, nefes darlığı, başlangıç FEV1'e göre %20'den fazla düşme olması), nörolojik sistem (konfüzyon, senkop), gastrointestinal sistem (karın ağrısı, kusma, ishal) bulgularından herhangi biri ortaya çıktığında test pozitif kabul edilerek sonlandırıldı. Bu durumda hastaya gerekli medikal tedavi uygulandı ve tüm bulgular düzelene kadar gözlem altında tutuldu. İlacın son dozunu sorunsuz kullanabilen hastalar ise en az iki saat bekletildi. Hiçbir bulgu gelişmeyen hastalarda İPT negatif kabul edildi.

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve kullanabilecekleri uygun alternatif ilaçları belirlenen hastalara ilaç alerjisi bilgilendirme kartı düzenlendi

İstatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 15.0 (*Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0*) paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen kategorik veriler yüzde olarak belirtildi.

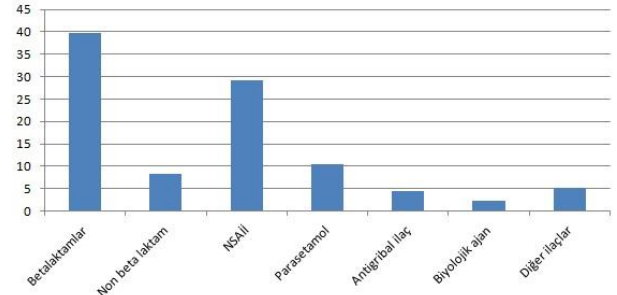
Bulgular

Çalışmaya alınan 74 hastanın yaş ortalamaları 8.94 ± 4.62 (1-17) yaş ve 38'i (% 51.3) kız, 36'sı (%48.7) erkekti. Eşlik eden alerjik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 20 hastada (%27) astım, 11'inde (%14.9) alerjik rinit, 3 hastada (%4.1) kronik ürtiker, bir hastada atopik dermatit (%1.4), bir hastada besin alerjisi (%1.4) tespit edildi. Yirmi dokuz hastanın (%39.2) ailesinde alerjik hastalık, 15 hastanın (%20.3) ailesinde ise ilaç alerjisi öyküsü vardı.

Deri prik test aracılığı ile alerjen duyarlılığı araştırılan 33 (%44.6) hastada en az bir alerjene duyarlılık saptandı ve bunların %36.3'nün ev tozu akarı olduğu belirlendi.

İlaçlardan en sık beta laktam antibiyotikler (%42) ardından nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ile (%26.9)

alerjik reaksiyon öyküsü vardı (Şekil-2). Beta laktam antibiyotikler arasında ise aminopenisilinler ve penisilin (%53.8), ardından sefalosporinler (%46.1) yer almaktaydı. Otuz altı hastada (% 48.6) çoklu ilaç alerjisi öyküsü mevcuttu. İlaç alerjisi gelişen hastaların %91,9'i (n=68) acil servise başvururken %39.2'si (n=29) hastanede yatırılarak tedavi edilmişti. Tüm hastalara antihistaminik, 50 hastaya (%67.6) ise antihistaminik ile birlikte steroid tedavisi verildiği öğrenildi. Anafilaksi öyküsü olan 6 olguya (%8.1) adrenalin yapıldığı saptandı.

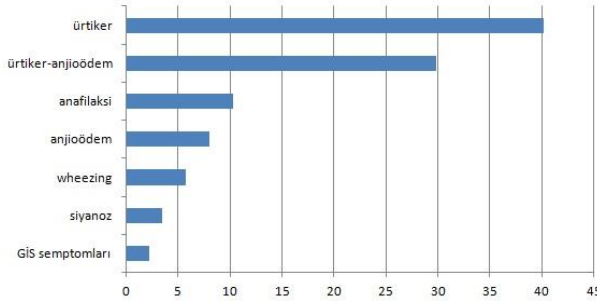


Şekil-2. İlaç alerjisi öyküsü ile başvuran hastalarda şüpheli ilaçların dağılımı

Yirmi yedi hastaya deri testi uygulandı. Bunların 9'u şüpheli, 18'i de alternatif ilaç ile yapıldı. Şüpheli ilaçlar ile yapılan DPT ve/veya İDT'in 4'ü (%44.4), alternatif ilaçlarla yapılanların ise 6'sı (%33.3) pozitif olarak saptandı.

Kırk üç hastada ampisilin, amoksisilin ve penisilin-G spesifik IgE düzeyi ölçüldü. Şüpheli ilaçlar için spesifik IgE ölçülen 22 hastanın 2'sinde (%9), alternatif ilaç bulmak için ampisilin, amoksisilin ve penisilin-G spesifik IgE ölçülen 43 hastanın 2'sinde (%4.6) pozitif olarak saptandı.

On iki tanesi şüpheli ilaç, 27 tanesi alternatif ilaç ve 5'i de öyküde olmayan ancak herhangi bir ilacı kullanmakta endişe eden hastalara olmak üzere toplam 44 İPT yapıldı. Deri test ve/veya spesifik IgE ölçümü ile duyarlılık saptanmayan şüpheli ilaç ile yapılan 12 İPT'nin 3'ünde (%25), alternatif ilaçlarla yapılan 27 İPT'nin ise 5'inde (%18.5) öykü ile uyumlu reaksiyon görüldü. Herhangi bir ilaç kullanmakta endişesi olan üç hastada NSAİ ilaç ile, bir hastada ise parasetamol ile erken tip reaksiyon öyküsü olup 4 tane klaritromisin, 1 tanede sefuroksim aksetil ile İPT yapıldı ve klaritromisin ve sefuroksim aksetil ile yapılan birer İPT pozitif olarak değerlendirildi. Reaksiyon gelişen hastaların %55.4'ünde ilk bir saatte, %44.6'sında 1-6 saat arasında reaksiyon meydana geldi. En sık görülen reaksiyon ürtiker (%40.2) iken bunu ürtiker+anjiyoödem (%29.8) ve anafilaksi (%10.3) izledi (Şekil-3).



Şekil-3. İlaç alerjisi öyküsünde bulguların dağılımı.

Tartışma

Çalışmamızda kliniğimize Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında erken tip ilaç alerjisi öyküsü ile başvuran 74 hastada 119 ilaç reaksiyonu değerlendirildi. Şüpheli ilaçlar arasında en sık beta laktam antibiyotiklerin olduğu saptandı.

Hastalarda ilaç alerjisinin saptanması her zaman çok kolay olmamaktadır. Tanının konulabilmesi için öncelikle ayrıntılı öykü ve fizik muayene, bunu takiben tanıtıcı testlerin yapılması gerekmektedir (5). İlaç alerjisi tanısının sadece klinik öyküye ve hasta ya da hasta yakınının beyanına dayalı olarak konulması çoğu zaman gereksiz ilaç alerjisi tanısına ve tedavide daha az etkin, yan etkisi daha fazla ve daha pahalı ilaçların kullanılmasına neden olmaktadır (6,7).

İlaç alerjisi kadınlarda erkeklere göre daha sık bildirilmektedir (8). İspanya'da 6 yıl içerisinde ilaç alerjisi nedeniyle başvuran 4460 hastada kadın hastaların daha çok olduğu görülmüştür (8). Çocuk yaş grubunda yaptığımız bu çalışmada ilaç alerjisi şüphesi ile başvuran kız ve erkek hasta oranı birbirine oldukça yakındı. Ancak gerçek ilaç alerjisi tespit edilen 8 hastanın 6'sı kızdı.

Atopik bünyeye sahip olmak ilaç alerjisi açısından bireysel risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Özellikle radyokontrast madde alerjisi için artmış risk oluştururken diğer ilaçlarla ise reaksiyonların daha şiddetli olmasına neden olmaktadır (9-11). Çalışmamızda 33 (%44.6) hastada en az bir alerjene duyarlılık saptandı ve ilaç alerjisi saptanıp DPT uygulanan 2 hastada inhalan alerjen duyarlılığı, 3 hastada astım ve alerjik rinit birlikteliği vardı.

Çocukluk çağına istenmeyen ilaç reaksiyonlarına en sık sebep olan ilaçların başında antibiyotikler gelmekte ve bunları sırasıyla NSAİ'ler ve anti epileptikler takip etmektedir (12). Çocuklarda gerçekleştirilen az sayıdaki ilaç alerjisi prevalans çalışmasında %59 ile %85'inde antibiyotiklerin sorumlu olduğu saptanmıştır (13,14). Bu çalışmalarda en sık suçlanan antibiyotikler başta

aminopenisilinler olmak üzere beta laktamlar, trimethoprim-sulfamethoxazol ve makrolidler olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da literatürle benzer olarak sırasıyla en sık beta laktam antibiyotikler (%68.9) ve NSAİ (%51.3) alerjik reaksiyon öyküsü mevcuttu. Yakın zamanda yapılan çalışmalar amoksisilin gibi aminopenisilinlerin, benzilpenisiline göre reaksiyonlardan daha fazla sorumlu olduğunu göstermiştir (15,16). Arıkoğlu ve ark. (17) da çocuklardan oluşan çalışma grubunda en sık amoksisilin klavulonik asite karşı reaksiyon bildirmiştir. Aynı çalışmada makrolidler ise en sık non-beta laktam alerji gelişen antibiyotik grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda da beta laktam antibiyotikler arasında aminopenisilinler ve penisilin (%53.8) en sık reaksiyon tarif edilen ilaç olarak bildirilmekle birlikte en sık alerji öyküsü olan non-beta laktam antibiyotik ise benzer şekilde klaritromisin olarak belirlendi. İlaç alerjileri tanıtıcı testlerle doğrulanan 9 hastanın 6'sında da (%66.6) beta laktam antibiyotikler en sık reaksiyona neden olan ilaç olarak bulundu.

Çocuklarda NSAİ aşırı duyarlılık reaksiyonları erişkinlere göre daha nadir görülmekle birlikte, alerjik reaksiyon bildirilen ilaçlar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Toplum taramalarında çocuklarda bildirilen NSAİ alerji prevalansı %0.3, astımlı çocuklarda provokasyon testleri ile doğrulanan prevalans ise %5'dir (18-20). Çalışmamızda reaksiyon tarif edilen ilaçlar arasında %27 oranı ile ikinci sırada yer almakta iken 4 hastadan sadece birinde NSAİ ile ilaç provokasyon testinde reaksiyon görüldü.

İlaç aşırı duyarlılığı şüphesiyle değerlendirilen birçok hastanın anamnezi aynı anda çoklu ilaç kullanımı nedeniyle karmaşık olabilir. Çalışmamızda 36 hastada (%48.6) aynı anda birden fazla ilaç kullanım hikayesi vardı. Ancak sadece bir hastada çoklu ilaç alerjisi doğrulandı. Öyküdeki reaksiyonlardan sorumlu şüpheli tüm ilaçların tanı testleriyle değerlendirilmemiş olması ve verilerin retrospektif olarak elde edilmesinden dolayı sonuçlarımız gerçek çoklu ilaç alerjisi oranını yansıtmayabilir.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları vücutta farklı sistemleri etkileyebilmektedir. Literatürde bildirilen alerjik ilaç reaksiyonlarında ilk sırada cilt daha sonra ise gastrointestinal ve respiratuar bulgular yer almaktadır (21, 22). Hasta grubumuzda ise başvuruda cilt belirtileri %78.16 oranı ile ilk sırada yer alırken, anafilaksi ise ikinci sıklıkta (%10.3) bildirilen reaksiyondur. İlginç olarak GIS semptomları (%2.2) daha önce rapor edilenlerden çok daha düşük bir sıklıkta karşılaşılmıştır. Gastrointestinal sistem ile ilişkili bulguların çalışmamızda az olarak saptanmasının

nedeni, ebeveyn veya hastaların bu tip bulguları, ilaç alımı ile ilişkilendirmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında öykü ve fizik muayene ile birlikte deri testleri, İPT gibi invivo ve ilaç spesifik IgE düzeyinin ölçüldüğü invitro tanı yöntemleri kullanılmaktadır (23). Fakat ilaç alerjisi tanısında İPT "altın standart" olarak kabul edilmektedir. (24). Bununla birlikte öyküsü klinik olarak uygun pozitif prediktif değere sahip bireylerde, İPT'nin direkt olarak alternatif ilaçla yapılması gerektiği de önerilmektedir (1). Ülkemizde Tuğcu ve ark. (25) yaptığı bir çalışmada ilaç alerjisi öyküsü ile başvuran hastalarda gerçek ilaç alerjisi oranı %17.7 olarak tespit edilmiştir. Fransa'da ise 1426 çocuk arasında ebeveynler tarafından beyan edilen ilaç alerjisi prevalansı %4.6 (n=67) bulunmuş, bununla birlikte deri ve provokasyon testleri ile bu çocuklardan sadece 3'ünde (%4.5) ilaç alerjisi teyit edilmiştir (21). Gomes ve ark. (26) yaptığı bir çalışmada beta laktam antibiyotiklerle alerjik reaksiyon geliştiği düşünülen hastaların %19'unda DPT ile ilaç alerjisi doğrulanmış fakat DPT negatif olan hastaların %8-17'sinin tanısı İPT yoluyla kesinleştirilmiştir (26). Arıkoğlu ve ark. (17), çocuk yaş grubunda ilaç alerjilerinin tanısını %55.1'inde DPT, %44.8'nde İPT yoluyla doğrulamıştır. Çalışmamızda 9'u şüpheli ilaçla yapılanların 4'ünde (%44.4) pozitiflik saptandı. Şüpheli ilaçlarla yapılan 12 İPT'nin 3'ünde (%25) öykü ile uyumlu reaksiyon bulundu.

İlaç alerjisi tanısında ilaç spesifik IgE düzeyinin, deri testlerine göre duyarlılığı daha düşüktür. Bununla birlikte deri testi negatif iken spesifik IgE değerleri pozitif hastalar bildirildiği için hızlı ve ciddi reaksiyon

gelişmiş olgularda provakasyon sonucu ortaya çıkabilecek riskten kaçınmak amacıyla tanıda kullanılmaktadır (23). Bu çalışmada da beta laktam alerjisi olduğu düşünüldüğü çeşitli nedenlerle deri testi ve İPT yapılamayan iki hastada ilaç alerji tanısı spesifik IgE pozitifliği ile konuldu.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklarda mevcuttur. Şüpheli ilaç alerji reaksiyonlarına ilişkin veriler retrospektif nitelikte olup tıbbi kayıtlardan ve hasta ebeveynlerinden alınmıştır. Ebeveynler ve hastalar tıbbi geçmişlerini anlatırken, ilaç alerjisine bağlı tüm bulgularını fark edemeyebilirler. Bu sıkıntıları en aza indirmek amacıyla kullanılan ENDA anketinde yer alan yönlendirmeler, ilaç aşırı duyarlılıklar hakkındaki en güvenilir ve objektif verileri sunmaktadır. Ancak çalışmamızdaki hastaların bir kısmına bu anket uygulanabilmiştir. Ayrıca hastalarımızın öyküsündeki şüpheli ilaçların tümü deri testi, spesifik IgE ölçümü ve İPT gibi tanısal tetkikler ile değerlendirilememiştir. Bu durum ilaç alerjisinde tanısal tetkiklerin katkısını değerlendirmemizi kısıtlamaktadır.

Sonuç

Hastalarda ilaç alerjisinin saptanması her zaman çok kolay olmamaktadır. Tanının konulabilmesi için öncelikle iyi öykü ve fizik muayene, bunu takiben tanısal testlerin yapılması gerekmektedir. Ancak çoğu zaman tanısal testler zorluğu, bazı durumlarda kontrendike ve zaman alıcı olması nedeniyle yapılmamaktadır. Bu nedenle çoğu zaman gereksiz ilaç alerjisi tanısının konulmasına ve tedavide daha az etkin, yan etkisi daha fazla ve daha pahalı ilaçların kullanılmasına neden olmaktadır.

Kaynaklar

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-37.
2. Gelincik A, Özşeker ZF, Çolakoğlu B, Dal M, Büyükoztürk S. Antibiyotiklere bağlı hipersensitivite reaksiyonları: Alternatif antibiyotik saptanmasında provakasyon testlerinin önemi. *Asthma Allergy Immunol* 2013;11(1):23-31.
3. Orhan F, Karakas T, Çakir M ve ark. Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr-old urban school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(1):82-5.
4. Kılıç M, Öztürk F. İlaç Alerjileri. *Güncel Pediatri* 2009;7(2):76-82.
5. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin North Am* 2010;94(4):665-79.
6. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(4):357-62.
7. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary carehospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33(4):501-6.
8. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: Response patterns, drug involved and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(5):363-71.
9. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4):567-72.
10. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. *Middleton's Allergy Principles and Practice* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1274-95.
11. Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Betalactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6(4):297-303.

12. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children-A systematic review. *PLoS One* 2012;7(3):e24061.
13. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(7):634-8.
14. Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, et al. Prevalance of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(2):160-7.
15. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: Value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(4):313-8.
16. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1177-83.
17. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvaci I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm* 2015;37(4):583-91.
18. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudo allergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(3):177-80.
19. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian atopic children. *Pediatrics* 2005;116(5):675-80.
20. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):341-7.
21. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: From self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38(3):191-8.
22. Weiss MD. Recognising drug allergy. How to differentiate true allergy from other adverse drug reactions? *Postgrad Med* 2005;117(5):32-6.
23. Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(4):299-303.
24. Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):567-84.
25. Tugcu GD, Cavkaytar O, Sekerel BE, et al. Actual drug allergy during childhood: Five years' experience at a tertiary referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(6):571-8.
26. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-16.

Endoplazmik retikulum-aracılı protein yıkım yolağında görev yapan p97/VCP ve Ufd1-Npl4 adlı proteinlerin NF-κB yolağına etkisinin prostat kanser hücre hattında incelenmesi

Investigating the effect of p97/VCP and Ufd1-Npl4 proteins functioning in the endoplasmic reticulum-associated degradation on the NF-κB pathway

Petek Ballar Kırmızıbayrak¹ Burcu Erbaykent Tepedelen²

¹Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, endoplazmik retikulum-aracılı yıkım yolağındaki retrotranslokasyon basamağının anahtar proteini olan p97/VCP ve etkileşim partnerleri olan Ufd1 ve Npl4 proteinlerinin NF-κB yolağı üzerine etkileri prostat kanser hücre hattında incelendi.

Gereç ve Yöntem: p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 ifadeleri RNA interferans RNAi (RNA interferans) teknolojisi ile LNCaP hücrelerinde susturuldu ve NF-κB aktivitesi ikili lusiferaz yöntemi ile NF-κB yolağı proteinlerinin ifadesi ise immünoablottlama ile değerlendirildi.

Bulgular: p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 ifadelerinin susturulması LNCaP hücrelerinde NF-κB aktivitesini anlamlı olarak azaltmış ve IκBα protein seviyesini arttırırken fosforile NF-κB ve fosforile IκBα seviyelerini azaltmıştır.

Sonuç: Retrotranslokasyon kompleks üyelerinin susturulması ile LNCaP hücrelerinde NF-κB aktivitesinin azalmasının NF-κB inhibitörü olan IκBα seviyesinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bulgularımız p97/VCP ve etkileşim partnerleri Ufd1-Npl4 proteinlerinin prostat kanserinde NF-κB yolağının düzenlenmesinde önemli bir etken olabileceğini önermektedir.

Anahtar Sözcükler: Endoplazmik retikulum ilişkili yıkım yolağı, retrotranslokasyon, p97/VCP, NF-κB, prostat kanseri.

Abstract

Aim: In this study, the effects of p97/VCP and its interacting partners Ufd1 and Npl4 proteins, which function at the retrotranslocation step of endoplasmic reticulum-associated degradation were investigated on the NF-κB pathway in the prostate cancer cell line.

Materials and Methods: The expressions of p97/VCP, Ufd1 and Npl4 were silenced in LNCaP cells using RNAi (RNA interference) technology. NF-κB activity was evaluated by dual luciferase assay system and the expression of NF-κB pathway proteins were investigated using immunoblotting.

Results: Silencing of expression of p97/VCP, Ufd1 and Npl4 significantly diminished NF-κB activity and increased the level of IκBα protein while decreased phosphorylated NF-κB and phosphorylated IκBα levels in LNCaP cells.

Conclusion: The decrease NF-κB activity upon silencing the expressions of retrotranslocation complex members in LNCaP cells might be associated with the increased level of NF-κB inhibitor IκBα. Our data suggests that p97/VCP and its interacting partners might be important factors on the regulation of NF-κB pathway in the prostate cancer.

Keywords: Endoplasmic reticulum-associated degradation, retrotranslocation, p97/VCP, NF-κB, prostate cancer.

Yazışma Adresi: Petek Ballar Kırmızıbayrak

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 30.05.2017 Kabul Tarihi: 03.07.2017

Giriş

Endoplazmik retikulum (ER), sekresyonel veya endositik yolağa girecek olan proteinlerin sentez edildiği ve olgunlaştığı yerdir (1). ER'nin ana görevlerinden bir tanesi yeni sentezlenen polipeptid yapıların doğal konformasyonlarına katlanarak ulaşmasını sağlamak ve gerekliyse oligomerik yapıya dönüşmelerine yardımcı olmaktır (2). Ancak uygun katlanma süreci hatasız değildir ve yeni sentezlenen proteinlerin yaklaşık %30'unun yanlış katlandığı tahmin edilmektedir (3). Bu miktar hipoksi, protein agregatları, genetik mutasyon ve oksidatif stres gibi etkenlerle daha da artmaktadır (4). Bu tarz yanlış katlanmış proteinler ER'de kalmakta ve ER-aracılı yıkım yolağı (*ER-associated degradation*, ERAD) ile yıkıma uğramaktadır. ERAD'ın düzenli çalışması sayesinde sadece düzgün katlanmış ve oligomerize olmuş proteinler fonksiyon yapacağı yere ulaşabilirler. ERAD mekanizması istenmeyen bu proteinlerin yıkımı yanı sıra, normal katlanmış bazı hücrel proteinlerin düzeylerini regüle ederek hücre homeostazında da görev yapar. Bu proteinlere kolesterol metabolizmasındaki anahtar enzim olan HMG-KoA redüktaz ve sodyum klorür kanal proteini olan kistik fibröz transmembran iletim regülatörü (CFTR) örnek verilebilir. Dolayısıyla ERAD yolağındaki bozuklukların kistik fibrozis, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve kanser gibi hastalıkların patofizyolojisinde yer alması şartırcı değildir (2).

Retrotranslokasyon, ERAD'ın en önemli basamaklarından biri olup bu basamakta yıkıma hedeflenen proteinler ER membranından sitoplazmada bulunan proteazoma aktarılır. Retrotranslokasyonun anahtar proteini p97/VCP adlı bir ATPaz'dır. Ökaryot hücrelerde en bol bulunan proteinlerden biri olan p97/VCP proteini, ERAD dışında transkripsiyonel kontrol, homotipik membran füzyonu, hücre döngüsünün düzenlenmesi, otofaji, endozomal ayrıştırma, hücre siklus düzenlenmesi ve protein yıkımının düzenlenmesi gibi değişik hücrel süreçlerde de görev yapmaktadır (5,6). p97/VCP'nin bu fonksiyonel çeşitliliği etkileşime girdiği Ufd1-Npl4, p47, SVIP, UBXD7 gibi 40'dan fazla adaptör protein varlığı ile açıklanmaktadır. Bu etkileşimler p97/VCP ve adaptör proteinde bulunan spesifik protein domainlerine bağlı olarak gerçekleşmektedir.

p97/VCP'nin ERAD yolağındaki temel partnerleri Ufd1-Npl4 dimer kompleksidir. Bu kompleksin, ERAD substratları dışında HIF1 α , Cdt1 ve CD4 gibi çeşitli proteinlerin yıkımını da regüle ettiği rapor edilmiştir (7-9). Son yıllarda p97/VCP tarafından regüle edilen yollar arasında NF- κ B yolağının da bulunduğu düşünülmektedir. Heterodimerik transkripsiyon faktörlerinden biri olan NF- κ B; inflamasyon, hücre bölünmesi ve

apoptozu kontrol eden yüzlerce genden oluşan gen ağlarını kontrol etmektedir. Uyarılmanın olmadığı durumlarda, bu transkripsiyon faktörleri, inhibitor I κ B ailesi üyelerine bağlı olarak sitoplazmada inaktif halde tutulmaktadır. TNF α gibi sitokinler, enfeksiyon yapıcı ajanlar ve hücrel stres koşulları ile bu sistem uyanılmakta ve I κ B molekülleri fosforillendikten sonra poliubikitine olup proteazom tarafından yıkılmaktadır. Böylelikle serbest kalan NF- κ B dimerleri nükleusa relokale olarak inflamatuvar yanıt, proliferasyon, apoptoza karşı koruma gibi işlevlere dahil olan çeşitli hedef genlerin spesifik promotör ve *enhansir* bölgelerine bağlanıp transkripsiyonlarını aktiflemektedir (10,11). p97/VCP'nin NF- κ B inhibitörü olan I κ B α 'nın kompleksten ayrılmasında ve proteazomal yıkımda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (6). Dolayısıyla p97/VCP'nin artan düzeylerinin I κ B α seviyesinin azalmasına ve NF- κ B aktivitesinin artmasına neden olduğu önerilmektedir.

Yeni yayınlanan bir çalışmamızda ERAD'ın androjene bağımlı regülasyonunu ve prostat kanser tümörigenezindeki rolü rapor edilmiştir (12). Bu makalemizden yola çıkarak Huntington ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, kistik fibröz, çeşitli kanser tipleri ve diyabet gibi çeşitli hastalıkların patolojisi ile ilişkilendirilmiş ERAD'ın anahtar proteinlerinden olan p97/VCP'nin ve onun ERAD ilişkili partnerleri olan Ufd1-Npl4 dimerinin ifadesinin susturulmasının NF- κ B yolağına etkisi, prostat kanser hücre hattı olan LNCAP hücrelerinde ilk defa incelenmiştir. Sonuçlarımız hem p97/VCP hem de etkileşim partnerlerinden Ufd1-Npl4 dimerinin susturulması ile I κ B α protein seviyesinde artışın ve NF- κ B aktivitesinde azalışın olduğunu göstermektedir.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü ve siRNA ile transfeksiyon

Bu çalışmada *American Type Culture Collection* (ATCC)'den temin edilmiş olan erken pasaj numarasına sahip (pasaj no \leq 14) LNCaP (insan prostat adenokarsinoma hücre hattı) hücreleri kullanılmıştır. Hücreler %10 FBS içeren RPMI1640 besiyerinde konvansiyonel hücre kültürü koşullarında büyütülmüştür.

Silencer® Negative Control siRNA #1, p97/VCP (anti-sense dizi: AUAACAAUCACAUGUGCCctc), Ufd1 (anti-sense dizi: GUUAAGUCGGCUGAGUUGGtc), Npl4 (anti-sense dizi: UAAGUACCCAAUUGCUGGtt) oligonükleotidleri Ambion'dan temin edilmiştir. İmmünoblotlama çalışmalarında altı kuyucuklu hücre kültür plakalarına ekilen hücreler, ekimden 24 saat sonra, 60 nM oligonükleotid dizisi ile toplam 72 saat süreyle transfekte edilmiştir. Transfeksiyon işlemi

Lipofectamin 2000 reaktifi (Invitrogen) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

İmmünoablottama

İmmünoablottama çalışmaları daha önce rapor edildiği şekilde gerçekleştirilmiştir (5). Kısaca LNCaP hücreleri deneysel uygulamalar sonrası proteazom inhibitör kokteyli içeren RIPA tampon çözeltisi (50 mM Tris-HCl pH 7.5 içinde 150 mM NaCl, %1 Triton X-100, %0.5 sodyum deoksikolat, %0.1 SDS) ile lizatlanmıştır. Hücre lizatlarının protein konsantrasyonları BCA Protein Assay kiti (PIERCE, Rockford, IL, USA) ile tayin edildikten sonra eşit konsantrasyonda protein içeren örnekler SDS-PAGE uygulaması için jellere yüklenmiştir. Örnekler, elektroforezi takiben jelden PVDF membrana (Millipore, Bedford, MA, USA) transfer edilmiştir. İmmünoablottama anti-VCP, anti-Ufd1, anti-Npl4, anti-NFκB, anti-p-NFκB, anti-IκBα ve anti-p-IκBα (Cell Signaling, Danvers, Massachusetts, USA) ve yükleme kontrolü olarak anti-aktin (Sigma Aldrich, USA) antikörleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçların görüntülenmesi için ECL substrat kiti (BioRAD, USA) üretici talimatına uygun olarak kullanılmıştır. Kemilüminesan ışık oluşumu Fusion-FX7 görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat, France) ile incelenmiştir.

NF-κB aktivitesinin tayini

NF-κB aktivitesinin tayini için *Signal NF-κB Reporter Assay* kiti (SABiosciences) üretici firmanın önerdiği protokol kullanılarak uygulanmıştır. Kısaca, LNCaP hücreleri 96 kuyucuklu hücre kültür plakalarına her kuyucukta 10.000 hücre olacak şekilde ekilmiştir. Ertesi gün 2 nM konsantrasyonda *Silencer® Negative Control* veya ERAD gen siRNA oligonükleotidleri ile birlikte 100 ng *Signal Raportör* veya *Signal Negatif Kontrolü*, Lipofectamin 2000 (Invitrogen) kullanılarak transfekte edilmiştir. Hücre besiyeri 24 saat sonra değiştirilmiştir. Transfeksiyonlar altı tekrarlı olarak gerçekleştirilmiş ve hücreler transfeksiyondan 72 saat sonra toplanmıştır. Lusiferaz aktivitesi ölçümü için "*Dual-Luciferase Reporter Assay*" kiti (Promega) ve lüminometre fonksiyonu olan multiplaka okuyucu (Varioskan, Thermo) kullanılmıştır. Elde edilen değerler Renilla lusiferazına normalize edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler "ortalama değer ± standart sapma" olarak sunulmuştur. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS programında yapılmıştır. Sayısal verilerin dağılımının normale yakın olup olmadığı *Shapiro-Wilk* testi ile varyansların homojenliği ise *Levene* testi ile araştırıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farklılıklar, Tek Yönlü Varyans Analiz (One Way ANOVA) *post hoc Bonferroni* testi kullanılarak

değerlendirilmiştir. Anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmış ve anlamlı çıkan örneklerde p değerleri sunulmuştur.

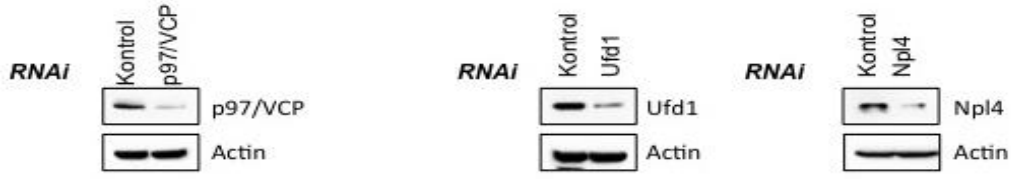
Bulgular

Androjene-duyarlı prostat kanser hücre hattı olan LNCaP hücrelerinde p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 proteinlerinin rolünü incelemek üzere *RNA interference* (RNAi) teknolojisi kullanarak ilgili proteinleri şifreleyen genlerin ifadeleri susturulmuştur. Şekil-1'de sunulan immünoablott verilerine göre ilgilene proteinlerin seviyeleri başarılı bir şekilde azalmıştır. Bir sonraki aşamada, p97/VCP, Ufd1 veya Npl4 seviyesi susturulmuş LNCaP prostat kanser hücrelerinde NF-κB aktivitesine etkisinin değerlendirilmesi için dual lusiferaz aktivite analizi uygulanmıştır. Aldığımız sonuçlara göre hem p97/VCP hem de ERAD etkileşim partnerleri olan Ufd1 ve Npl4'un ifadelerinin susturulması ile "relatif lusiferaz aktivitesi" anlamlı bir şekilde azalmıştır (*p=0.001, **p=0.006, ***p=0.018) (Şekil-2). Etkinin spesifikliğini ve raportör aktivitenin bazal değerini gözlemlemek için negatif kontrol olarak herhangi bir transkripsiyonel yanıt elementi içermeyen-indüklenmeyen raportör konstraktı ve sürekli Renilla lusiferaz ifade eden konstrakt karışımı kullanılmıştır. Şekil-2'de görüldüğü üzere incelenen ERAD genlerinin susturulması, negatif kontrol örneklerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

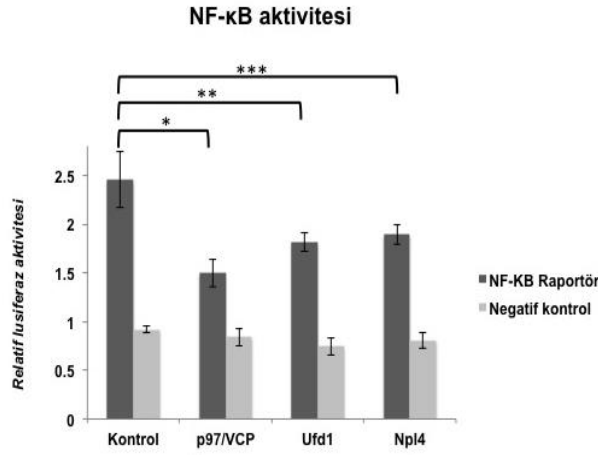
Son olarak ERAD retrotranslokasyon kompleks üyelerinin susturulmasının IκBα ile NF-κB protein seviyelerinin yanı sıra bunların fosforile formları olan p-IκBα ve p-NFκB seviyelerine etkisi, SDS-PAGE'i takiben uygulanan immünoablottama ile incelenmiştir (Şekil-3). İncelenen bu üç genin de ifadesinin susturulması ile IκBα seviyesi artmış iken, p-IκBα ve p-NFκB seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Tartışma

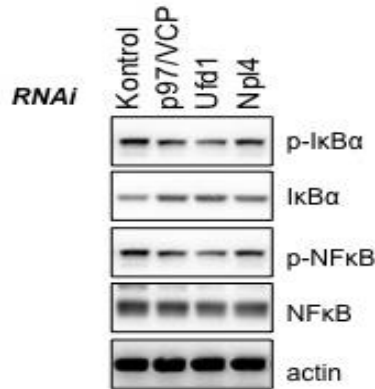
Hücre içi protein yıkım yollarından bir tanesi ubiquitin-aracılı proteazomal yıkımdır. ER-aracılı yıkım yolağı (ER-associated degradation, ERAD) ise ER'den sekrete olan yanlış katlanmış, oligomerize olamamış proteinler ile HMG-KoA redüktaz gibi bazı normal proteinlerin proteazom aracılı yıkımından sorumludur. ERAD; hedef proteinin seçimi, ubiquitinasyon, retrotranslokasyon ve proteazomal yıkım gibi birden fazla basamaktan oluşmaktadır. Retrotranslokasyonda görev yapan temel protein bir ATPaz olan p97/VCP olup etkileşim partnerlerinin çeşitliliği sayesinde hücrede birden fazla fonksiyonu bulunmaktadır. Bu partnerlerden bir tanesi Ufd1-Npl4 dimeri olup p97/VCP-Ufd1-Npl4 kompleksi temel olarak ERAD'da görev yapmaktadır. Bu kompleks CD3δ gibi ERAD substratlarının yıkımından sorumlu olmakla beraber HIF1α gibi bazı ERAD substratı olmayan proteinlerin yıkımı ile de ilişkilendirilmiştir (9).



Şekil-1. LNCaP hücre hattında p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 ifadelerinin RNAi ile susturulması. LNCaP hücreleri altı kuyucuklu hücre kültür kaplarına ekildikten 24 saat sonra p97/VCP, Ufd1 ve Npl4'a karşı siRNA oligonükleotid molekülleri ile 60 nM konsantrasyonda olacak şekilde transfekte edildi. Transfeksiyondan 72 saat sonra hücreler lizatlanıp SDS-PAGE'i takiben immünoiblotlamaya tabi tutuldu. p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 proteinlerinin seviyesi bu proteinlere karşı antikolar kullanılarak tayin edildi. Aktin yüklemeye kontrolü olarak değerlendirildi.



Şekil-2. Retrotranslokasyon kompleks üyelerinin susturul-ması LNCaP hücrelerinde NF-κB aktivitesini azaltır. p97/VCP, Ufd1 ve Npl4'a ifadelerini susturmak için siRNA oligonükleotidleri NF-κB rapörtör veya negatif kontrol konstraktı ile birlikte transfekte edildi. Lusiferaz aktivitesinin tayini "Gereç ve Yöntemler" bölümünde açıklandığı şekilde gerçekleştirildi. Deney, altı kere tekrar edilmiştir ve veriler "ortalama değer ± standart sapma" olarak sunulmuştur (*p=0.001, **p=0.006, ***p=0.018).



Şekil-3. LNCaP hücrelerinde p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 ifadelerinin susturulması ve immünoiblotlama Şekil-1'de anlatıldığı gibi gerçekleştirilmiştir. NFκB, p-NFκB, IκBα ve p-IκBα proteinlerinin seviyesi bu proteinlere karşı antikolar kullanılarak tayin edildi. Aktin yüklemeye kontrolü olarak değerlendirildi.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar özellikle p97/VCP'nin NF-κB yolağını regüle ettiğini önermektedir. 2013 yılında ise p97/VCP susturulmuş U2OS osteosarkoma hücrelerinde NF-κB aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (13). Benzer şekilde sıçan neonatal kardiyomyositlerde p97/VCP'nin adenovirus teknolojisi ile aşırı ifade sonucunda NF-κB'nin DNA bağlanma kabiliyetinin dolayısıyla NF-κB aktivitesinin arttığı gözlenmiştir (14). 2014 yılında 293HEK ve U2OS hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) veya interlökin 1B (IL-1β) uygulaması sonrası IκBα yıkımının regülasyonunda p97/VCP-Ufd1-Npl4 kompleksinin rol oynadığı belirlenmiştir (15). p97/VCP'nin NF-κB aktivitesinde yaptığı değişikliğin mekanizmasını inceleyen makalelerin bir tanesinde p97/VCP'nin IκBα yıkımını epitelyal hücrelerde uyardığı belirtilmiştir (16). p97/VCP-Ufd1-Npl4 kompleksinin alternatif NF-κB yolağını pozitif olarak regüle ettiği de farklı bir mekanizma önerisi olarak rapor edilmiştir. Bu makalede, NF-κB yolağının major inhibitörü olan p100'ün p52'ye yıkımının uyarıldığı önerilmiştir (17).

Yakın zamanda ERAD'ın androjen-duyarlı prostat kanser hücrelerinde androjen ile regüle olduğunu ve bu regülasyonun prostat kanser tümörigenezinde rol

oynadığını rapor ettik (12). Bu çalışmada ise ERAD retrotranslokasyon kompleks üyeleri p97/VCP, Ufd1 ve Npl4 adlı proteinlerin prostat kanser hücrelerinde NF-κB aktivitesi üzerine etkisi ve bunun mekanizması incelenmiştir. Bulduğumuz sonuçlara göre ilgililenen üç proteinin ifadelerinin susturulması ile NF-κB aktivitesi anlamlı bir şekilde artmıştır. NF-κB yolağının önemli üyeleri olan NF-κB, p-NFκB, IκBα ve p-IκBα seviyelerini incelediğimizde ise IκBα'nin seviyesinin arttığını ancak p-IκBα ve p-NFκB seviyelerinin azaldığını gözlemledik. Dolayısıyla ERAD retrotranslokasyon kompleks üyesi proteinlerinin NF-κB yolağını LNCAP prostat kanser hücrelerinde regüle ettiğini önermekteyiz. Bulgularımız p97/VCP ve etkileşim partnerleri Ufd1-Npl4 proteinlerinin prostat kanserinde NF-κB yolağının düzenlenmesinde önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma, 114S062 numaralı TÜBİTAK projesi tarafından desteklenmiştir. Projeye bazı cihazların kullanımı ile destek veren Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Bilimler Araştırma Laboratuvarı'na (FABAL) ve katkılarından dolayı Dr. Yalçın Erzurumlu'ya teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Ahner A, Brodsky JL. Checkpoints in ER-associated degradation: Excuse me, which way to the proteasome? Trends Cell Biol 2004;14(9):474-8.
2. Meusser B, Hirsch C, Jarosch E, Sommer T. ERAD: The long road to destruction. Nat Cell Biol 2005;7(8):766-72.
3. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. Nat Struct Mol Biol 2009;16(6):574-81.
4. Goldberg AL. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. Nature 2003;426(6968):895-9.
5. Erzurumlu Y, Kose FA, Gozen O, Gozuacik D, Toth EA, Ballar P. A unique IBMPFD-related P97/VCP mutation with differential binding pattern and subcellular localization. Int J Biochem Cell Biol 2013;45(4):773-82.
6. Fessart D, Marza E, Taouji S, Delom F, Chevet E. P97/CDC-48: Proteostasis control in tumor cell biology. Cancer Lett 2013;337(1):26-34.
7. Magadán JG, Pérez-Victoria FJ, Sougrat R, Ye Y, Strelbel K, Bonifacino JS. Multilayered mechanism of CD4 downregulation by HIV-1 Vpu involving distinct ER retention and ERAD targeting steps. PLoS Pathog 2010;6(4):e1000869.
8. Kahn M, Sugawara H, McGowan P, et al. CD4+ T cell clones specific for the human p97 melanoma-associated antigen can eradicate pulmonary metastases from a murine tumor expressing the p97 antigen. J Immunol 1991;146(9):3235-41.
9. Alexandru G, Graumann J, Smith GT, Kolawa NJ, Fang R, Deshaies RJ. UBXD7 binds multiple ubiquitin ligases and implicates p97 in HIF1a- turnover. Cell 2008;134(5):804-16.
10. Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappa B signaling. Immunol Rev 2006;210(1):171-86.
11. Israel A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;2(3): a000158.
12. Erzurumlu Y, Ballar P. Androgen mediated regulation of endoplasmic reticulum-associated degradation and its effects on prostate cancer. Sci Rep 2017;16(7):40719.
13. Asai T, Tomita Y, Nakatsuka S, et al. VCP (p97) regulates NFkappaB signaling pathway, which is important for metastasis of osteosarcoma cell line. Jpn J Cancer Res 2002;93(3):296-304.
14. Lizano P, Rashed E, Kang H, et al. The valosin-containing protein promotes cardiac survival through the inducible isoform of nitric oxide synthase. Cardiovasc Res 2013;99(4):685-93.
15. Li JM, Wu H, Zhang W, Blackburn MR, Jin J. The p97-UFD1L-NPL4 protein complex mediates cytokine-induced IκBα proteolysis. Mol Cell Biol 2014;34(3):335-47.
16. Schweitzer K, Pralow A, Naumann M. p97/VCP promotes Cullin-RING-ubiquitin-ligase/proteasome-dependent degradation of IκBα and the preceding liberation of RelA from ubiquitinated IκBα. J Cell Mol Med 2016;20(1):58-70.
17. Zhang Z, Wang Y, Li C, et al. The transitional endoplasmic reticulum ATPase p97 regulates the alternative nuclear factor NF-κB signaling via partial degradation of the NF-κB subunit p100. J Biol Chem 2015;290(32):19558-68.

Splenik arter psödoanevrizmasında acil endovasküler tedavi

Emergency endovascular treatment in splenic artery pseudoaneurysm

Elçin Aydın¹ Mustafa Gök² Halil Bozkaya³ Celal Çınar³ Mustafa Parıldar³

¹Başkent Üniversitesi İzmir Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Splenik arter psödoanevrizmaları (SAPA) nadir görülen ancak rüptüre olduğunda yüksek mortalite oranı olan akut batin nedenlerindedir. Travma sonrası splenik arterde yaralanma ve aktif kanamanın olması da mortalitesi yüksek ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Çalışmamızın amacı SAPA'larda ve splenik arter yaralanmalarında endovasküler tedavinin etkinliğini kendi tecrübemiz ve literatür bilgileri eşliğinde tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2002-2016 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile SAPA tanısı konan 3'ü kadın, 6'sı erkek toplam 9 hastanın endovasküler tedavileri yapıldı. Endovasküler tedavi splenik arter veya anevrizmanın platin mikrosarmallarla embolizasyonu (n=8) veya kaplı stent implantasyonu (n=1) şeklinde gerçekleştirildi.

Bulgular: Dokuz hastanın %33.3'ü kadın (n=3), %66.7'i erkek (n=6), ortalama yaşları 44.8 (23-66 yaş) idi. En sık semptom gastrointestinal kanama olup tüm hastalarda mevcuttu. SAPA nedenleri; travma (n=5), iyatrojenik (n=2), ve akut pankreatit (n=2) idi. Hastaların bilgisayarlı tomografi ve dijital substraksiyon anjiyografisinde psödoanevrizma (PA) (n=9) ve bir hastada splenik arterde PA'ya ek olarak splenik arter ve ven arası fistül (AVF) de gözlemlendi. Yedi hasta splenik arter embolizasyonu [parent arter oklüzyonu (PAO)] yapıldı, diğer 2 hasta kaplı stent ve koilleme ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası sonuçlar iyi olup takip periyodunda (1 ay-14 yıl) komplikasyon gözlenmedi.

Sonuç: SAPA nadir ancak ölümcül sonuçlar doğurabilen akut batin nedenleri olup endovasküler yöntemlerle tedavileri güvenlidir ve iyi sonuçlar vermektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut abdomen, splenik arter psödoanevrizması, endovasküler tedavi.

Abstract

Aim: Although splenic artery pseudoaneurysms (SAPA) are rare cause of acute abdomen, when they rupture they have high mortality rates. Posttraumatic splenic artery injury and/or active bleeding have also high mortality rates and they require immediate treatment. In our study we aim to discuss the endovascular treatment option for SAPA with our experience and literature.

Materials and Methods: Between 2002-2016 there were 9 patients (6 male, 3 female) who had endovascular treatment for SAPA diagnosed with abdominal CT. Endovascular treatment options were platinum coil embolization (n=8) or covered stent implantation (n=1).

Results: Mean age for 9 patients (6 male, 3 female) was 44.8 (in the range between 23-66 years). The only clinical symptom was massive gastrointestinal bleeding (9 patients). Etiologies for SAPAs were; trauma (n=5), iatrogenic (n=2) and acute pancreatitis (n=2). From CT scans and angio images there were pseudoaneurysms (PA) (n=9) and in one patient there were both PA and splenic arterio-venous fistula (AVF) between splenic artery and vein. Seven patients were treated with splenic artery embolization [parent artery occlusion (PAO)]. Other two patients with PA were treated with PA coiling and covered stent implantation. After treatment, results were good and in follow-up period (1-14 months) no complications were occurred.

Yazışma Adresi: Elçin Aydın

Başkent Üniversitesi İzmir Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 08.03.2017 Kabul Tarihi: 12.07.2017

Conclusion: Splenic artery injury is rare cause of acute abdomen with high mortality rate, and it can be treated safely with endovascular technics with good results.

Keywords: Acute abdomen, splenic artery pseudoaneurysm, endovascular treatment.

Giriş

Splenik arter psödoanevrizması (SAPA) nadir görülen ancak rüptür geliştiğinde hayatı tehdit edici akut batin nedenlerindedir. SAPA en sık pankreatit sonrası ya da travma sonrası görülür. SAPA'da rüptür riski yüksektir (1,2). SAPA tanısı ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme ile konur (3). SAPA tanı ve tedavisinde endovasküler yöntemler hem güvenli hem de başarılı bulunmuştur (1-5). Çalışmamızın amacı SAPA'larında endovasküler tedavinin etkinliğini kendi tecrübemiz ve literatür bilgileri eşliğinde tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem

Başkent Üniversitesi İzmir Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Girişimsel Radyoloji bölümünde 2002-2016 yılları arasında, endovasküler yöntem ile tedavi edilen dokuz hastanın hastane onayı alındıktan sonra yaş, cinsiyet, semptom ve bulguları, SAPA oluşma nedeni, dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) bulguları, tedavi yöntemi, sonuç ve izlemleri geriye dönük olarak incelendi (Tablo-1).

Olguların başvuru anında rutin laboratuvar testleri, US ve kontrastlı BT incelemeleri yapıldı. Abdominal US ile

solid abdominal organlardaki vasküler patolojiler saptanabilir fakat barsak lümenindeki gazlardan dolayı mezenterik ve retroperitoneal vasküler yapıların US ile değerlendirilmesi kısıtlanabilir. Bundan dolayı BT gibi kesitsel yöntemler tanın kesinleşmesini sağlar. Her iki inceleme yönteminde de, SAPA'da splenik arterde lokalize genişleme izlenmektedir. Hastaların bu görüntüleme yöntemleri ile tanısı konulduktan sonra, tedavi amaçlı Girişimsel Radyoloji Bölümünde DSA incelemesi ve splenik arterin embolizasyonu yapıldı. Tüm hastalarda genel anjiyografik teknik kullanıldı ve femoral arter ile access sağlandı. Femoral artere *introducer* yerleştirildikten sonra çölyak arter 5F kıvrımlı veya ters kıvrımlı kateter ile (*Cobra veya Simmons1; Cook Medical, Inc., Bloomington, IN*) kateterize edildi. Splenik arter selektif kateterize edilmeden önce çölyak arteriyogramlar elde olundu ve bu şekilde dalağın kollateral besleyicileri (sol gastrik arter) kontrol edildi. Daha sonra aynı 5F kateter ile splenik arter kateterize edildi ve splenik arteriyogramlar elde olundu. Distal kateterizasyon için tüm hastalarda 2,7F Progreat mikrokateter (*Terumo, Japan*) sistemi kullanıldı. Dokuz hastanın 8'inde 0.018 inch ve 0.035 inch itilebilir platin mikrosarmal koiller (*Boston Scientific*), 1 hastada (olgu-8) greft kaplı stent (*Advanta 12, USA*) kullanıldı.

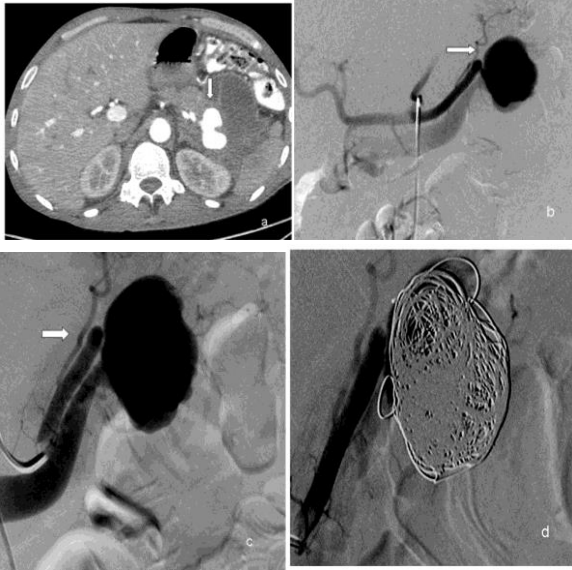
Tablo-1. Hastaların Demografik Bulguları, Klinik Bilgileri ve Tedavi Protokolleri, Sonuç ve Takip Periyodu.

Hasta No	Yaş / Cinsiyet	Neden	Semptom-Bulgu / Tanı Yöntemi	Konvansiyonel Anjiyografi Bulgusu	Endovasküler Tedavi	Sonuç	Takip periyodu
1	39/E	Kesici delici alet yaralanması	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde 3,8x3 cm PA ve splenik arter-ven arası fistül	PA'nın koil ile embolizasyonu	İyi	4 ay
2	44/K	Distal pankreatektomi sonrası splenik arterde PA	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde 3,5x3 cm PA	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	10 yıl
3	62/K	Akut pankreatit sonrası splenik arterde PA	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arter proksimalinde 2.5x2.5 cm PA	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	1 yıl
4	23/E	Künt batin travması sonrası dalakta tip 4 laserasyon	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde PA, DSA sırasında PA'da rüptür	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	8 yıl
5	25/K	Künt batin travması sonrası dalakta subkapsüler masif hematoma	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde PA, DSA sırasında PA'da rüptür	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	10 yıl
6	58/E	Travma	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde PA, DSA sırasında psödoanevrizmada rüptür	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	14 yıl
7	31/E	Travma, dalakta laserasyon	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde PA, DSA sırasında PA'da rüptür	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	12 yıl
8	66/E	Akut pankreatit sonrası pseudokiste kistogastrostomi sırasında splenik arterde PA	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde psödoanevrizma DSA sırasında PA'da rüptür	Kaplı stentle PA embolizasyonu	İyi	1 ay
9	56/E	Akut pankreatit sonrası splenik arterde PA	Masif üst GİS kanama / Kontrastlı BT	Splenik arterde psödoanevrizma, DSA sırasında PA'da rüptür	PAO (Koille embolizasyon)	İyi	7 yıl

BT: Bilgisayarlı Tomografi, PA: Psödoanevrizma, PAO: Parent Arter Oklüzyonu.

Bulgular

Başkent Üniversitesi İzmir Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümünde endovasküler tedavi gören dokuz (K/E: 3/6) hastanın yaş ortalamaları 44.8 (23-66 yaş) idi. Hastaların hepsinde gastrointestinal kanama bulunmaktaydı ve buna bağlı hipotansiyon ve taşikardi bulgusu saptandı (n=9, %100). Hastaların hemodinamik stabilizasyonu, işlem öncesinde ve sonrasında kan transfüzyonu ve intravenöz kolloid tedavi ile sağlandı. Beş travma hastasından bir tanesi kesici delici alet yaralanması (olgu-1, Şekil-1) diğer dört hasta ise künt travma sonucu yaralandığı saptanmıştı (olgu-4,5,6,7).



Şekil-1. a. 39 yaşında erkek hastada kesici-delici alet yaralanması sonrası BT incelemesinde splenik arterde pseudoanevrizma (ok), b,c. DSA görüntülerde splenik arter ve ven arası fistül ve splenik arterde pseudoanevrizma (ok), d. pseudoanevrizmanın koille embolizasyonu (ok).

İki iyatrojenik splenik arter yaralanması olan hastalardan birinde distal pankreatektomi operasyonu sonrası splenik arterde psödoanevrizma (PA) gelişmiştir (olgu-2), diğerinde ise akut pankreatit sonrası gelişen psödoanastomozun operasyonu (kistogastrostomi) sırasında gelişmiştir (olgu-8). İki hastada BT'de akut pankreatit sonrası splenik arterde PA olduğu anlaşılmıştı (olgu-3,9). Künt batın travması geçiren hastalardan (4 hasta) BT'de dalakta tip 4 laserasyon saptanan hasta (olgu- 4) hipotansiyon ve genel durum bozukluğu ile acil DSA incelemeye alındı. Splenik arterde kontrast ekstrevasasyonu olduğu görülen hastaya splenik

artere koiller ile embolizasyon işlemi uygulandı. Diğer bir künt travmalı 31 yaşındaki erkek hastada (olgu-7) BT'de dalakta laserasyon geliştiği görüldü ve aynı gün içinde hastanın DSA incelemesinde splenik arterdeki kontrast ekstrevasasyonu koilleme yöntemi ile durduruldu. Olgu-8'de akut pankreatit sonrası gelişen psödoanastomozun operasyonu sonrasında gelişen psödoanastomozun operasyonu uygulandıktan sonra karın ağrısı gelişmesi üzerine işlemden bir gün sonrasında çekilen kontrastlı BT'de splenik arterde PA izlendi. Bunun üzerine splenik artere kaplı stent takılarak PA'ya embolizasyon işlemi uygulandı. Batına künt travma sonrası gastrointestinal kanama ve hipotansiyon gelişen 25 yaşındaki kadın hastada (olgu-5) kontrastlı BT'de dalakta subkapsüler masif hematoma olduğu görüldü. Aynı gün içinde yapılan DSA'da splenik arterdeki kontrast ekstrevasasyonu tespit edildi ve splenik artere parent arter oklüzyonu (PAO) uygulandı. 58 yaşındaki erkek hastada (olgu-7) splenik arterde travma sonucu PA geliştiği ve PA lokalizasyonunda rüptür geliştiği saptandı. Acil koşullarda hastaya endovasküler olarak splenik artere PAO işlemi uygulandı. 56 yaşındaki erkek hastada (olgu-9) akut pankreatit tanısı sonrası tedaviye rağmen karın ağrısının geçmemesi üzerine çekilen kontrastlı BT'de splenik arterde PA izlendi. Hastaya PA tedavisine yönelik DSA işlemi gerçekleştirilirken PA'nın rüptüre olduğu görüldü ve splenik artere PAO işlemi uygulandı (olgu-9, Şekil-2). Hastaların takip süreleri başvuru tarihlerinin farklılığı nedeniyle 1 ay ile 14 yıl arasında değişmekteydi. Çalışmamızda sunduğumuz 7 hastada travma (n=5 primer travma + n=2 iyatrojenik) ve akut pankreatit (n=2) sonrası SAPA mevcuttu, hastaların 8 tanesi splenik arterin ve/veya PA'nın koilleme yöntemi ile embolizasyonu sonucu tedavi edilirken bir tanesi kaplı stent ile tedavi edilmiştir. Hastaların hastanede kalış süreleri 2-7 gün arasında değişmektedir. Hastalarda takip periyodunda (1 ay-14 yıl, hastaların başvuru süresine göre değişen oranlarda) komplikasyon gelişmemiştir.



Şekil-2. a. 56 yaşında erkek hastada DSA görüntülerinde akut pankreatit sonrası gelişen pseudoanevrizma izlenmektedir (ok), b. DSA esnasında pseudoanevrizmada rüptür (ok) gelişti, c. koille embolizasyon ile tedavi edildi (ok).

Tartışma

PA arter duvarında yırtılma ve etrafında hematoma gelişmesi ile gerçek bir duvara sahip olmayan sadece intima ve media katmanları olan, rüptür riski yüksek; travma, cerrahi, endoskopik veya radyolojik girişimsel işlemler sonrası iyatrojenik, inflamatuvar veya enfeksiyöz nedenlerle oluşan lezyonlardır (6). Splenik arter viseral dolaşımında en sık PA gelişen arterdir (4,5). Klinik olarak splenik arter anevrizmasının aksine SAPA'lar sıklıkla semptomatiktir ve en sık bulgu karın ağrısıdır (7). Diğer semptomlar hematokezya, pankreatik kanala kanama ve hematemezdir (4). Semptomlar ile SAPA çapı arasında korelasyon izlenmemektedir. SAPA çapları literatürde ortalama 4.8 cm (17 cm'e dek değişen oranlarda) saptanmıştır (4). Tedavi edilmediği takdirde SAPA rüptür riski %37 ve

rüptüre olduğunda mortalite riski ise %90 oranındadır (7,8). SAPA'ları rüptür riski nedeniyle ölümcül bir klinik tablodur. SAPA tanısı konulduktan sonra hastaların prognozu açısından erken tedavi gerekmektedir. Tedavi cerrahi ya da endovasküler yöntemlerle olabilir. Travma sonrası BT'de saptanan dalak yaralanmalarında son yıllarda hastalara yaklaşım değişmiştir. Özellikle splenektomi sonrası gelişen ve bazen ölümcül sonuçlar doğurabilen enfeksiyonlar nedeniyle hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda cerrahi tedaviden kaçınılmaktadır, bu hastalarda dalağı koruyucu tedaviler ön plana çıkmıştır (9,10). Gerek hastanede kalış süresinin kısalığı gerekse güvenli bir yöntem olması nedeniyle endovasküler yöntemler tedavide iyi bir alternatiftir (4). Splenik PA'ların literatürde tercih edilen endovasküler tedavi yöntemleri; koil embolizasyonu veya teknik açıdan mümkünse ve vasküler anatomi izin veriyorsa lezyon boyunca stent-greft yerleştirilmesidir. Splenik dokunun kollateral dolaşımının iyi olmasından dolayı koil embolizasyonunda kullanılması gereken teknik distal ve proksimal embolizasyon tekniğidir (sandviç tekniği). Bu teknikte anevrizma boyunun distali ve proksimali koiller ile embolize edilmesi gerekir, bu şekilde PA kesesinin kollateral sirkülasyon ile dolması engellenir ve kese içindeki basınç düşürülerek kesenin tromboze olması sağlanır (11).

Endovasküler tedavi uygulanan hastaların takibinde BT hem non-invaziv olması hem de komplikasyonları ve dalağın perfüzyonunu gösterebilmesi açısından tercih edilen yöntemdir (4).

Sonuç

SAPA gibi hayatı tehdit eden durumlarda gerek dalağın korunması gerekse hastanede kalış süresinin kısa olması ve tekniğin güvenle uygulanabilir olması endovasküler tedaviyi bu hasta grubunda ilk seçenek yapmaktadır. Bu yaklaşımın geniş serili çalışmalarla ileriye yönelik olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Çıkar örtüşmesi: Bildirilmedi.

Kaynaklar

1. McDermott VG, Shlansky-Goldberg R, Cope C. Endovascular management of splenic artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17(4):179-84.
2. Stabile BE, Wilson SE, Debas HT. Reduced mortality from bleeding pseudocysts and pseudoaneurysms caused by pancreatitis. *Arch Surg* 1983;118(1):45-51.
3. Guillon R, Garcier JM, Abergel A, et al. Management of splenic artery aneurysms and false aneurysms with endovascular treatment in 12 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26(3):256-60.

4. Rebonato A, Maiettini D, Krokidis M, Graziosi L, Rossi M. Late migration of a covered stent into the stomach after repair of a splenic artery pseudoaneurysm. *Radiology Case* 2016;10(2):26-32.
5. Rossi M, Rebonato A, Citone M, La Torre M, David V. Common hepatic artery aneurysm successfully treated with a celiac axis stent graft. Two years of follow up. *Eur J Radiol Extra* 2010;75(3):125-8.
6. Ikeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Iryou Y, Yamamshita Y, Kumamoto H. Nonoperative management of unruptured visceral artery aneurysms: Treatment by transcatheter coil embolization. *J Vasc Surg* 2008; 47:1212-9.
7. Agrawal GA, Johnson PT, Fishman EK. Splenic artery aneurysms and pseudoaneurysms: Clinical distinctions and CT appearances. *AJR* 2007;188(4):992-9.
8. LiPuma JP, Sachs PB, Sands MJ, Stuhlmiller S, Herbener TE. Angiography/interventional case of the day: Splenic artery pseudoaneurysm associated with pancreatitis. *AJR* 1997;169(1):262-3.
9. Parihar ML, Kumar A, Gamanagatti S et al. Role of splenic artery embolization in management of traumatic splenic injuries: A prospective study. *Indian J Surg* 2013;75(5):361-7.
10. Bessoud B, Denys A, Calmes JM et al. Nonoperative management of traumatic splenic injuries: Is there a role for proximal splenic artery embolization? *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):779-85.
11. Jesinger RA, Thoreson AA, Lamba R. Abdominal and pelvic aneurysms and pseudoaneurysms: Imaging review with clinical, radiologic, and treatment correlation. *Radiographics* 2013;33(3):E71-E96.

Kan transfüzyonu uygulamalarındaki farkındalıklarımız

Our awareness of blood transfusion applications

İlkben Günüşen Özlem Yakut Özdemir Eda Tok

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kan, canlı bir dokudur ve kan transfüzyonu transplantasyon gibi kabul edilir. Bu nedenle transfüzyon kararı verirken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bu araştırmamızın amacı hastanemizde cerrahi bölümlerde çalışan hekimler arasında kan transfüzyon uygulamalarındaki farklılıkları, bu konudaki eksiklikleri saptamak ve yeterli eğitimin verilmesi açısından farkındalık oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem: Pediatrik ve kardiyovasküler cerrahi dışındaki cerrahi bölümlerde çalışan hekim grubuna (asistan, uzman ve öğretim görevlileri) çalışmanın amacı anlatılarak 10 sorudan oluşan bir anket formu dağıtıldı. Bu formda verilen yanıtlar değerlendirilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Anket çalışmasına 93 kişi (%78.8) asistan, 25 kişi (%21.2) uzman ve öğretim üyesi olmak üzere toplam 118 kişi katıldı. Bunların %77.2'si (n: 91) kliniklerinde "sıklıkla" kan transfüzyonu uyguladığını, %66.1'i (n: 78) kan transfüzyonları ile ilgili hiçbir eğitime, kursa ya da seminere katılmadıklarını bildirdi. Asistan ve uzman/öğretim üyeleri karşılaştırıldığında asistanların eğitim, kurs ve seminer katılım oranları daha düşüktü (p=0.002). Transfüzyon kararını 17 kişi (%14.4) kıdemli asistan, 63 kişi (%53.4) uzman /öğretim üyesi, 38 kişi (%32.2) ise her ikisi yanıtını verdi. Uzman ve öğretim üyesi tarafından transfüzyon kararı verildiğini belirten kişilerin, hemoglobinin ile birlikte diğer klinik bulguları göz önünde bulundurduğu saptandı (p<0.0001). Mesleki deneyim olarak ise 10 yıl ve üzeri hekimlik yapanların transfüzyon için hematokrit ve diğer klinik bulguları göz önünde bulundurduğu görüldü (p=0.038).

Sonuç: Hastanemizde cerrahi bölümlerde çalışan hekimler arasında kan transfüzyon uygulamaları ile ilgili farklı yaklaşımların olduğu ve bu konuda yayınlanan transfüzyon kılavuzları göz önünde bulundurularak seminer, kurs gibi eğitim faaliyetlerinin artırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Kan transfüzyonu, hemoglobin, hematokrit, eğitim.

Abstract

Aim: Blood is a living tissue and blood transfusion is considered as transplantation. Therefore, every patient should be evaluated separately when making transfusion decision. This study aims at determining differences between blood transfusion practiced by the physicians working in surgical departments of our hospital, detecting deficiencies and creating awareness to provide adequate education.

Materials and Methods: A questionnaire was distributed to the physician group working in surgical departments except pediatric and cardiovascular surgery. The responses were evaluated and analyzed.

Results: A total of 118 people participated in the questionnaire, 93 of whom (78.8%) were assistants, 25 (21.2%) were experts and faculty members. Seventy seven percent (n: 91) of attendees reported that they "frequently" perform blood transfusions in their clinics and 66.1% (n: 78) haven't participated in any training or seminar on blood transfusions. When compared to the specialists/lecturers', the assistants' attendance rate to the trainings and seminars was lower (p=0.002). Seventeen patients (14.4%) were senior assistants, 63 patients (53.4%) were experts/academics, and 38 patients (32.2%) were both responding. Those who stated that the transfusion decision was made by the expert and the lecturer, took into consideration other clinical findings together with hemoglobin (p<0.0001). It was seen that those who worked for more than 10 years considered hematocrit and other clinical findings for transfusion (p=0.038).

Yazışma Adresi: İlkben Günüşen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 02.06.2017 Kabul Tarihi: 04.07.2017

Conclusion: It was concluded that there are different approaches to blood transfusion practices among physicians working in surgical departments in our hospital and training activities such as seminars and courses should be increased considering transfusion guidelines.

Keywords: Blood transfusion, hemoglobin, hematocrit, education.

Giriş

Kan, farklı fonksiyonlara sahip spesifik yapılardan oluşan canlı bir dokudur. Bu nedenle kan transfüzyonu özel bir doku veya organ transplantasyonu gibi kabul edilir (1). Son yıllarda kan transfüzyonu ürün odaklı olmaktan çıkıp, hasta odaklı yani hastanın ihtiyacına uygun transfüzyon uygulamaları şekline dönüşmüş ve buna "hastanın kan yönetimi" adı verilmiştir. Hastaların kan yönetiminde amaç, aneminin önlenmesi, eritrosit kitlesinin korunması, kan homeostazının sağlanması ve hastanede kaldığı sürece otolog kan kaybının minimuma indirilmesidir. Transfüzyon için anemi en önemli belirleyici faktördür (2). Dünya sağlık örgütü (WHO), anemi için eşik değeri; erkekler için hemoglobin (Hb) 13 g/dL, kadınlar için 12 g /dL, gebelerde ise 11 g/dL olarak bildirmektedir (3). Ancak birçok kılavuzda Hb 10 g/dL üzerinde transfüzyon önerilmemekte, hatta sağlıklı kişilerde eşik değerin 6-8 g/dL arası ortalama 7 g/dL olması gerektiğinden söz edilmektedir (4,5).

Elektif cerrahi hastalarında ise operasyon öncesi tanı konulmamış anemi oranı %5-75 olarak bildirilmektedir (1). Bu hastalarda gereksiz transfüzyonun, mortaliteyi arttırdığı, pnömoni, sepsis, yara yeri enfeksiyonu riskinde ve dolayısıyla hastanede kalış süresinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Yine transfüzyona bağlı riskler arasında hepatit, HIV, sıtma, sifiliz gibi enfeksiyonlar, TRALI (transfüzyon ilişkili akciğer hasarı), hemolitik ve non hemolitik reaksiyonlar, renal disfonksiyon sayılabilir (6,7). Mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri nedeniyle hastalarda transfüzyon kararı çok dikkatli alınmalıdır. Nasıl zamanında yapılan organ transplantasyonu hayat kurtarırsa, aynı şekilde uygun zamanda yapılan kan transfüzyonu da yarar sağlar.

Kan transfüzyon uygulamaları açısından ülkeler, sağlık kuruluşları ve hekimler arasındaki farklılıklar halen devam etmektedir. Özellikle transfüzyon için gerekli olan eşik değer konusunda tartışmalar ve değişik görüşler vardır. Transfüzyon kararı verirken her hasta ayrı değerlendirilmeli, kişiye ait karakteristik özellikler, yandaş hastalıklar ve semptomlar göz önünde bulundurulmalıdır (2,5). Gereksiz kan transfüzyonlarının yüksek maliyetin yanı sıra birçok yan etkiye neden olduğu göz önünde bulundurulursa, transfüzyon kararı verecek kişiler olan hekimler arasında farkındalığı arttırmak çok önemlidir. Bu araştırmamızın amacı hastanemizde cerrahi bölümlerdeki kan transfüzyonu uygulamaları ile ilgili varsa farklılıkları saptamak ve bu konuda yeterli eğitimin verilmesi açısından farkındalık oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemizde cerrahi bölümlerde çalışan asistan, uzman ve öğretim

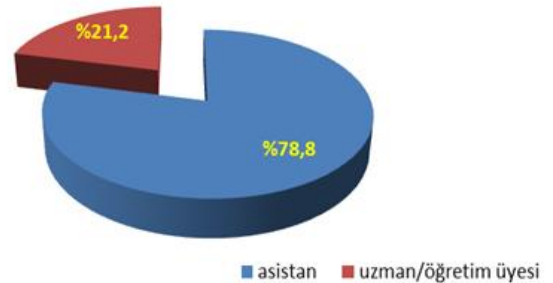
görevlilerine çalışmanın amacı anlatılarak Tablo-1 de görülen anket formundaki soruları yanıtlaması istenmiştir. Özel bir hasta grubu olduğu için sadece pediatrik ve kardiyovasküler cerrahi de çalışan hekimler bu çalışmanın kapsamı dışında bırakılmıştır.

Tablo-1. Anket Soruları

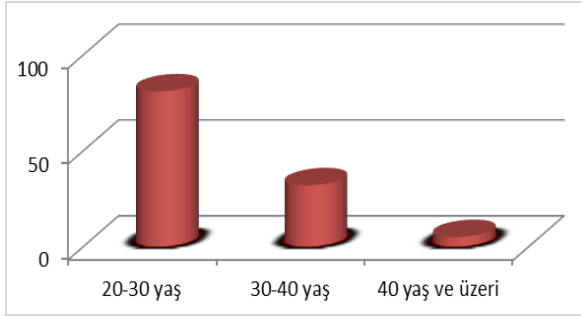
- Yaş:.....
- Ünvan (asistan/uzman/öğretim üyesi):.....
- Deneyim; Kaç yıllık Hekimsiniz?
a) 5 yıl altı b) 5-10 yıl c) 10 yıl üzeri
- Kliniğinizde hangi sıklıkla kan transfüzyonu uygulanıyor? (hiç uygulanmıyor, nadir, sıklıkla uygulanıyor)
- Transfüzyon kararını kim veriyor (asistan, uzman, öğretim üyesi, vb.)?
- Kan transfüzyonu ile ilgili herhangi bir eğitim, kurs, seminer vb. katıldınız mı?
- Yanıt Evet ise, nerede ve ne zaman katıldığınızı yazınız
- Kliniğinizde kan transfüzyon kararı verirken hastanın Hb ve/veya hematokrit (Htc) değeri mi göz önünde bulunduruluyor?
- Yanıtınız Evet ise, Hb ve/veya Htc değeri kaçın altında transfüzyon kararı veriliyor?
- Transfüzyon için Hb ve/veya Htc değeri dışında başka kriterleri de göz önünde bulunduruyor musunuz? Yanıtınız Evet ise bunları yazınız.

Bulgular

Bu anket çalışmasına hastanemizde çalışan toplam 118 kişi katılmıştır. Katılan kişilerin %78.8'i asistan (n: 93), %21.2'i (n: 25) uzman ve öğretim üyesiydi (Şekil-1). Yaş ortalamaları 29.68±4.16 olarak bulunurken %69.5'i (n: 82) 20-30 yaş arası, %27.1'i (n: 32) 30-40 yaş arası, %3.4'ü ise (n: 4) 40 yaş üzeriydi (Şekil- 2, Tablo-2). Çalışmaya katılan kişilerin %56.8'i (n: 67) 5 yıl altı, %32.2'i (n: 38) 5-10 yıl arası, %11'i (n: 13) ise 10 yıl üzerinde hekimlik yapmaktaydı.



Şekil-1. Ankete katılan kişilerin ünvanları



Şekil-2. Yaş dağılımları.

Tablo-2: Anket Çalışmasında Sorulara Verilen Yanıtlar.

	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
20-30 yaş arası	82	% 69.5
31-40 yaş arası	32	% 27.1
41 yaş ve üzeri	4	% 3.4
Unvan		
Asistan	93	% 78.8
Uzman ve öğretim üyesi	25	% 21.2
Hekimlik deneyimi		
5 yıl altı	67	% 56.8
5-10 yıl	38	% 32.2
10 yıl ve üzeri	13	% 11.0
Eğitime katılanlar		
Kurs	11	% 9.3
Seminer	22	% 18.7
Kurs+Seminer	7	% 5.9
Hiçbir eğitime katılmayanlar	78	% 66.1
Kan transfüzyon sıklığı		
Hiç uygulanmıyor	1	% 0.8
Nadir uygulanıyor	26	% 22.0
Sıklıkla uygulanıyor	91	% 77.2
Transfüzyon Kararı		
Asistan	17	% 14.4
Uzman veya öğretim üyesi	34	% 28.8
Hepsi	67	% 56.8
Kan transfüzyonu yapılırken		
Hemoglobin (Hb)	4	% 3.4
Hematokrit (Htc)	2	% 1.7
Hb+Htc	2	% 1.7
Klinik bulgulara göre	2	% 1.7
Hb+klinik bulgular	40	% 33.9
Htc+klinik bulgular	34	% 28.8
Hb+Htc+klinik bulgular	34	% 28.8
Hemoglobin eşik değeri (g/dL) (n: 80)		
7 ve altı	43	% 53.7
8-10	32	% 40.0
10 ve üzeri	5	% 6.3
Hematokrit eşik değeri (%) (n: 72)		
25 ve altı	28	% 38.9
25-30	14	% 19.4
30 ve üzeri	30	% 41.7

Ankete katılanların %66.1'i (n: 78) kan transfüzyonları ile ilgili hiçbir eğitime, kursa ya da seminere katılmadıklarını bildirdiler. Ancak "klinikinizde ne kadar sıklıkla kan

transfüzyonu uygulanıyor" sorusuna 118 kişiden 91'i (%77.2) "sık" olarak uygulandığı şeklinde yanıtladı.

"Kan transfüzyonu yapılırken göz önünde bulduğunuz faktörler nelerdir?" sorusuna ankete katılanların %33.9'u (n:40), Hb+hastaların kliniğine, %28.8'i (n:34) Htc+hastanın kliniğine, %28.8'i (n:34) hepsine (Hb+Htc+klinik durum) bakarım diye yanıtladı. Bu klinik bulgular içerisinde ankete katılanlar, hastanın yaşı, postoperatif kanama, yandaş hastalıklar, oligüri, anüri, dehidratasyon, hangi tip cerrahi uygulandığı, bilinç bulanıklığı, hemodinami, kanama hızı, taşikardi gibi nedenleri belirtmiştir. En fazla "postoperatif kanama ve yandaş hastalıklarına" bakarım şeklinde olmuştur.

Ankete katılanlardan hemoglobini eşik değer olarak alan 80 kişiden yaklaşık %53.7'i (n:43) 7 g/dL ve altında, %40'ı (n:32) ise Hb 8-10 g/dL arasında transfüzyon uyguladıklarını bildirdi. Asistan grubunda bu oran Hb 7 g/dL ve altı için % 41.9 (n: 39 kişi), 8-10 g/dL için %25.8 (n: 24), uzman/öğretim üyesi grubunda ise sırasıyla %16 (n:4) ve %32 (n:8) olarak bulundu (p=0.09). Kan transfüzyonu ile ilgili eğitim, kurs veya seminere katılımı ilgili olarak, asistanların %26.9'nun uzman ve öğretim üyelerinin ise %60'nın bu eğitimlere katıldığı sonucu elde edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).

"Transfüzyon kararını kliniğinizde kim veriyor" sorusuna 17 kişi (%14.4) kıdemli asistan, 63 kişi (%53.4) uzman /öğretim üyesi, 38 kişi (%32.2) ise her ikisi yanıtını verdi. Uzman ve öğretim üyesi tarafından transfüzyon kararı verildiğini belirten kişilerin hemoglobin ve diğer klinik bulgulara göre transfüzyon uyguladıkları saptandı ve sadece bu istatistiksel olarak farklıydı (p<0.0001).

Mesleki deneyim olarak gruplandırıldığında ise 10 yıl ve üzeri hekimlik yapanlarla, 5 yıl ve altında yapanlar arasında transfüzyon için hastanın "Htc ve diğer klinik bulgularına bakarım" şeklinde yanıt verenler arasında istatistiksel olarak fark vardı (p=0.038). Ancak 5 yıl ve altında hekim olarak çalışanlar arasında Htc 25'in altındaysa transfüzyon yaparım diyenlerin oranı %29.9 idi ve istatistiksel olarak bu oran diğerlerinden daha yüksekti (p=0.045) (Tablo-4). Asistan grubunun (5 yıl ve altı hekimlik yapanların) Hb için eşik değeri %44.8 oranında 7 g/dL ve altını kabul ettikleri görüldü (p=0.089).

Transfüzyon ile ilgili eğitim aldığını (seminer, kurs vb) belirten hekimler arasında ise eğitim almayanlara göre transfüzyon uygulamaları arasında istatistiksel bir fark saptanamadı (Tablo-5). Ancak eğitime katılanların transfüzyon yaparken Htc ile birlikte diğer klinik bulgulara baktıkları (%40'a karşı %23.1, p=0.055), eğitime katılmayanların ise Hb ile birlikte diğer klinik bulguları göz önünde bulundurdıkları (%39.7'e karşı %22.5, p=0.061) belirlendi.

Tablo-3: Asistan ve Uzman/Öğretim Üyesi Açısından Transfüzyon Uygulamaları.

	Asistan (n: 93)	Uzman/Öğretim üyesi (n: 25)	P
Eğitim (kurs. seminer)			
Katılım (+)	25 (%26.9)	15 (%60)	0.002*
Katılım (-)	68 (%73.1)	10 (%40)	
Seminer			
Katılım (+)	19 (% 20.4)	10 (% 40)	0.044*
Katılım (-)	74 (%79.4)	15 (% 60)	
Kan transfüzyon sıklığı			
Sık	72 (%77.4)	19 (%76)	0.84
Nadir	20 (%21.5)	6 (%24)	
Hiç	1 (%1.1)	-	
Transfüzyon yapılırken			
Hemoglobin (Hb)	3 (%3.2)	1 (%4)	0.84
Hematokrit (Htc)	2 (%2.2)	0	0.46
Hb+Htc	2 (%2.2)	0	0.46
Klinik bulgulara göre	1 (%1.1)	1 (%4)	0.31
Hb+klinik bulgular			
Htc+klinik bulgular	33 (%35.5)	7 (%28)	0.48
Hb+Htc+klinik bulgular	23 (%24.7)	11 (%44)	0.059
Hb+Htc+klinik bulgular	29 (% 31.2)	5 (%20)	0.27
Hemoglobin eşik değeri (g/dL) (n:80)			
7 ve altı	39 (%41.9)	4 (% 16)	0.095
8-10 arası	24 (%25.8)	8 (% 32)	
10 ve üzeri	4 (%4.3)	1 (%4)	
Hematokrit eşik değeri (%) (n:72)			
25 ve altı	24 (%25.8)	4 (%16)	0.6
25-30 arası	10 (%10.8)	4 (%16)	
30 ve üzeri	22 (%23.7)	8 (%32)	

Tablo-4: Mesleki Tecrübeye Göre Transfüzyon Uygulamaları.

Deneyim	≤5 yıl (n:67)	5-10 yıl (n: 38)	10 yıl ≥ (n: 13)	P
Transfüzyon yapılırken				0.68
Hemoglobin (Hb)	3 (%4.5)	1 (%2.6)	0	0.46
Hematokrit (Htc)	2 (%3)	0	0	0.8
Hb+Htc	1 (%1.5)	1 (%2.6)	0	0.17
Klinik bulgulara göre	1 (%1.5)	0	1 (%7.7)	
Hb+klinik bulgular				
Htc+klinik bulgular	27(%40.3)	10 (%26.3)	3 (%23.1)	0.23
Hb+Htc+klinik bulgular	14(%20.9)	13 (%34.2)	7 (%53.8)	0.038*
Hb+Htc+klinik bulgular	19(%28.4)	13 (%34.2)	2 (%15.4)	0.43
Hemoglobin eşik değeri (g/dL) (n: 80)				
7 ve altı	30 (%44.8)	10 (%26.3)	3 (%23.1)	0.089
8-10 arası	16 (%23.9)	14 (%36.8)	2 (%15.4)	
10 ve üzeri	4 (%6)	1 (%2.6)	0	
Hematokrit eşik değeri (%) (n: 72)				
25 ve altı	20 (%29.9)	6 (%15.8)	2 (%15.4)	0.045*
25-30 arası	4 (% 6)	7 (%18.4)	3 (%23.1)	
30 ve üzeri	12 (%17.9)	14 (%36.8)	4 (%30.8)	

Tablo 5: Eğitime Katılanlarda Kan Transfüzyon Uygulamaları.

Eğitim	Eğitime Katılanlar (n:40)	Eğitime katılmayanlar (n:78)	p
Transfüzyon yapılırken			
Hemoglobin (Hb)	1 (%2.5)	3 (%3.8)	0.7
Hematokrit (Htc)	0	2 (2.6)	0.3
Hb+Htc	0	2(%2.6)	0.3
Klinik bulgulara göre	1 (%2.5)	1 (%1.3)	0.6
Hb+klinik bulgular	9 (%22.5)	31 (%39.7)	0.061
Htc+klinik bulgular	16 (%40)	18 (%23.1)	0.055
Hb+Htc+klinik bulgular	13(%32.5)	21 (%26.9)	0.52
Hemoglobin eşik değeri (g/dL) (n:80)			
7 ve altı	16 (%40)	27 (%34.6)	0.077
8-10 arası	7(%17.5)	25 (%32.1)	
10 ve üzeri	0	5 (%6.4)	
Hematokrit eşik değeri (%) (n:72)			
25 ve altı	11(%27.5)	17 (%21.8)	0.12
25-30 arası	8 (% 20)	6 (%7.7)	
30 ve üzeri	10 (%25)	20 (%25.6)	

Tartışma

Kan transfüzyonu, travma ve cerrahi hastalarında kan kaybına bağlı, onkoloji hastalarında ise eritrosit üretimindeki azalmaya bağlı olarak sıklıkla uygulanmaktadır. Eritrosit transfüzyonu için belirlenen eşik değer için, hekimler arasında bile 4 katına kadar farklılık olabileceği bildirilmektedir (8). Belirli aralıklarla yenilenen kan ve kan ürünlerinin transfüzyonuna yönelik rehberlerin bu konuyla ilgilenen hekimler dışında yeteri kadar takip edilememesi, bu konuda hekimlerin çalıştığı kurumlarda belirli aralıklarla seminer, kurs gibi eğitimlerin yapılamaması sonucu gereksiz kan transfüzyonlarının sıklıkla yapıldığı gözlenmektedir.

Kan transfüzyonu için günümüzde başlıca 2 tip strateji kullanılmaktadır. Restriktif transfüzyon stratejisinde Hb değeri; 7-9 g/dL, liberal transfüzyon stratejisinde ise 10-12 g/dL arasında tutulmaktadır (9). *American Society of Anesthesiologists* (ASA)'nın 2015 yılı kılavuzunda ise Hb 8 g/dL nin altında ya da Htc'in %25'in altında olması restriktif strateji olarak tanımlanmıştır (10). Yapılan araştırmalarda mortalite oranlarının liberal strateji uygulananlarda daha yüksek olduğu (9), restriktif transfüzyon stratejisinin ise mortaliteyi arttırmadığı, güvenli ve daha az kan kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna göre hastanede yatan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda transfüzyon için Hb eşik değeri; erişkin ve pediyatrik yoğun bakım hastaları için Hb ≤7 g/dL, postoperatif veya semptomatik hastalarda (göğüs ağrısı, ortostatik hipotansiyon, sıvı tedavisine yanıtız taşikardi ve ya konjestif kalp yetmezliği gibi) ise Hb ≤8 g/dL olarak önerilmektedir (11). Avrupa kardioloji derneği ise akut koroner sendromlu hastalarda bile Hb

8 g/dL altına düşmedikçe transfüzyon için beklenilmesi gerektiğini bildirir (12). Son yıllarda yayınlanan kılavuzlar da yetişkinler de akut miyokard iskemisi dışında travma ve yoğun bakım hastaları için, restriktif transfüzyon stratejisini (Hb 7 g/dL) önerilmektedir. Transfüzyon kararı verirken sadece Hb değerinin dikkate alınmasından kaçınılması gerektiği, bunun yerine kanama, kardiyovasküler durum, intravasküler volüm gibi klinik durumun da göz önüne bulundurulması gerektiği belirtilir (13). Bizim çalışmamızda da Hb ve diğer klinik bulguları göz önünde bulundurularak transfüzyon yapanların oranı ankete katılanlar arasında %33.9 (n:40), asistanlar arasında %35.5 (n:33), 5 yıl ve üstü hekimlik tecrübesi olanlarda %26,3 (n:10) olduğu görüldü. Kurs, seminer gibi eğitimlere katılmayanlar arasında da bu oran daha yüksekti (%39.7).

En sık transfüzyon gereksinimi olan cerrahi hastalarda ise, kan hazırlığı ve kan isteminin multidisipliner bir ekip (anestezist, cerrah, hematolog, kan bankasından sorumlu hekimler vb) tarafından önceden bir protokol oluşturularak yapılması ve her operasyon için ne kadar kan istenmesi gerektiğinin önceden belirlenmesi üzerinde durulmaktadır (14). Bu şekilde Amerika birleşik devletlerinde sağlık kuruluşlarında kan toplama ve kan kullanım oranlarının azaldığı belirtilmektedir (15).

Bu anket çalışmamız sonucunda, hastanemizde cerrahi bölümlerde çalışan hekimler arasında kan transfüzyon uygulamalarında farklı yaklaşımların olduğu görüldü. Güncellenen transfüzyon kılavuzları göz önünde bulundurularak bu konuda seminer, kurs gibi eğitim faaliyetlerinin artırılması ve belirli aralıklarla bu eğitimlerin yenilenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Beattie WS, Karkouti K, Wijesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: Single-center cohort study . *Anesthesiology* 2009;110 (3):574-81.
2. Choorapoikayil S, Zacharowski K, Meybohm P. Patient blood management: is it worth to be employed? *Curr Opin Anesthesiol* 2016;29(2):186-91.
3. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M (eds). Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
4. Hébert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter-the new normal. *N Engl J Med* 2014;371(15):1459-61.
5. Likosky DS, Al-Attar PM, Malenka DJ, et al. Geographic variability in potentially discretionary red blood cell transfusions after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148 (6):3084-9.
6. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *Br J Anaesth* 2011;107(Suppl 1):i41-59.
7. Mazer CD. Blood conservation in cardiac surgery: Guidelines and controversies. *Transfus Apher Sci* 2014;50(1):20-5.
8. Hasler S, Kleeman A, Abrams R, et al. Patient safety intervention to reduce unnecessary red blood cell utilization. *Am J Manag Care* 2016;22 (4):295-300.
9. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical Care. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.
10. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012;157(1):49-58.
11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
12. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma*. 2009;67(6):1439-42.
13. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Working Party. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. I. The pre-operative period. *Blood Transfus* 2011;9(1):19-40.
14. Chung KW, Basavaraju SV, Mu Y, et al. Declining blood collection and utilization in the United States. *Transfusion* 2016;56(9):2184-92.
15. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122(2):241-75.

ZNF304 gen ifadesinde artış ve CXCR4'de azalma ile prostat kanserinde anoikis değişebilir

Significant increase in ZNF304 and decrease in CXCR4 gene expressions may alter anoikis in prostate cancer

Şule Ayla¹ Gülperi Öktem² Cüneyd Parlayan³

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), İstanbul, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Doğa Bilimleri ve Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendislik Anabilim Dalı, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Prostat kanser hücre hattı (DU145) ve prostat normal epitel hücre hatları (RWPE) arasında anoikis mekanizmasını arttıracak veya inhibe edebilecek genlerin analizini yapmak ve kanser gelişiminde olası rolünü incelemek.

Gereç ve Yöntem: İnsan prostat epitel hücre hattı (RWPE) ve prostat kanseri hücre hatları (DU-145) Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu (ATCC)'den temin edildi. Hücre hatlarının çoğaltılmasında ve sürdürülmesinde RPMI 1640 (*Biological Industries*) besi ortamı kullanıldı. Transkriptom analizi için RNA izolasyonu yapılarak, kütüphane oluşturuldu, kütüphanenin kantasyonunun ardından NextSeq500 (illumina) ile sekanslama yapıldı. Dizileme, haritalandırma, bağıl gen ifadeleri ölçümleri gibi biyoinformatik analizler *Genomics Workbench v 8 (Qiagen)* yazılımı kullanılarak GRCh38 referans sekansı ile yapılmıştır.

Bulgular: RWPE Normal prostat epitel hücre kültürleri ile DU145 prostat kanser hücreleri karşılaştırıldığı zaman DU-145 prostat kanser hücre kültürlerinde, ZNF304, PYCARD ve Notch3 gen ekspresyonlarında anlamlı bir artış ($p<0,05$) görülürken, CXCR4, Pak3, SerpinB1 gen ekspresyonlarında anlamlı bir azalma ($p<0,05$) görülmüştür.

Sonuç: DU145 prostat kanseri hücre hattında anoikis ile ilişkili önemli gen ekspresyonlarında artış ve azalma gözlemledik. Değişime bağlı olarak hücrelerin anoikisden kaçarak metastatik özellik kazanabileceğini düşündük.

Anahtar Sözcükler: Apoptozis, anoikis, kanser, mezenkimal geçiş.

Abstract

Aim: To analyze genes that may increase or inhibit the anoikis mechanism between prostate cancer cell line and prostate normal epithelial cell line and examine the possible role of cancer in cancer development.

Materials and Methods: Human prostate epithelial cell line (RWPE) and prostate cancer cell line (DU145) were acquired from ATCC. Both cell lines were maintained in RPMI 1640 (*Biological Industries*) medium. Total RNA were isolated and fragmented. Adapters were ligated to prepare RNA library for whole transcriptome experiments. Statistics and bioinformatics analysis including mapping, clustering, sequencing were done by using *Genomics Workbench v 8. (Qiagen)* software.

Results: As we compared the normal prostate epithelial cells (RWPE) and prostate cancer cells (DU 145); ZNF304, PYCARD ve NOTCH3 were significantly ($p<0.05$) up-regulated in DU145 cells, on the other hand, CXCR4, PAK3, SERPINB1 genes were significantly down-regulated.

Conclusion: We found that there are significant differential gene expressions in DU-145 cells which may lead to metastatic state via evasion of anoikis process.

Keywords: Apoptosis, anoikis, cancer, mesenchymal transition.

Yazışma Adresi: Şule Ayla

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 16.07.2017 Kabul Tarihi: 24.07.2017

Giriş

Malign kanserlerin en önemli özelliklerinden birisi metastaz yetenekleridir. Kanser hücreleri lenf veya venöz dolaşım yolu ile uzak organlara taşınmaktadır (1). İdealize modellerde 1 gr tümör için dolaşıma her gün 10^6 tümör hücresinin döküldüğü/girdiği gözlenmiştir (2). Bir çoğu başta apoptoza olan yatkınlıkları ve aniokise direnç göstermemeleri nedeniyle daha damar içindeyken elimine olurlar (3,4). Hayatta kalan az sayıda hücre grubu ise hedef bölgeye ulaşır, ancak bu hücrelerin de büyük kısmı gerekli çoğalma başarısını gösteremez. Ancak kan, kanser hücrelerine kısa süreli ev sahipliği yapmayı hastalık boyunca sürdürür.

Kanser araştırmalarında son yıllarda kaydedilen gelişmeler, hastalara sunulan tanı ve tedavi yöntemlerinin değişmesine ve sağ kalım sürelerinin artmasına neden olmaktadır. Moleküler biyolojik çalışmaların artması ve teknolojik gelişmelerin çok hızlı ve kolay paylaşılabılır olması da bu gelişmede önemli rol oynamaktadır. Kanser hücrelerinin sağ kalımı, metastaz yeteneği, çevre matriksi ile olan ilişkileri ve farklılaşabilme yeteneği dışında hücre ölüm mekanizmaları da yoğun olarak çalışılmaktadır. Yakın zamana kadar morfolojik tanımlamalarla sınıflandırılan iki hücre ölüm çeşidi *nekrosis* ve *apoptosis* olarak bilinmekteydi. Ölçülebilen biyokimyasal özelliklerinin yanında oldukça karmaşık mekanizmaları ile hücre ölümü günümüzde, apoptosis, otofajik hücre ölümü, mitotik katastrofi, nekroptosis, parthanatos, ferroptosis, pyroptosis, pyronekrosis, anoikis, kornifikasyon, entosis ve netosis olarak sınıflandırılmaktadır. Apoptotik hücre ölümünün bir modeli olarak da kabul edilen anoikis; yetersiz hücre- hücre matriksi ilişkisi ile oluşmaya başlayan ve metastaz biyolojisinde rol alan çok önemli bir mekanizma olarak bilinmektedir. Anoikis ilk olarak 1994 yılında Frish ve Francis (5) tarafından tanımlanmış ve o dönemden sonra da kanser ve anoikis inhibisyonu ilişkisi çalışılmaya başlanmıştır. Yeni bir terminoloji olan *anoikis* eski Yunancada *evsiz* anlamında kullanılmaktadır ve matrikse yapışamayan (yetersiz hücre-hücre matriks ilişkisi) hücrelerde meydana gelen apoptozisi tanımlamaktadır. Anoikisin varlığı, apoptozis mekanizmasının önemli bölümlerini kontrol eden integrin düzenlemelerini ifade eder, çünkü integrinler *in vivo* önemli matriks reseptörleridir (5). Anoikis normal deri dokusunda (6) ve kolon epitel hücrelerinde (7) oluşmaktadır. İlginç olarak, embriyogenezin ilk kavitasyon mekanizmasında önemli bir fizyolojik gelişim rolü oynar (8). Anoikis, hücrelerin displastik büyümeleri ve yanlış lokalizasyonlarda yeni matrikse yapışmasının önlenmesinde organizmanın önemli bir defans

mekanizması olarak rol oynar, bu düzenlenme kanser hücrelerinde ve hücrelerin uzak organ metastazlarında dikkat çekicidir (9). Çok sayıda heterojen hücreden oluşan tümör dokusuna ait hücreler, metastaz sürecinde dolaşıma geçme yönünde değişikliklere uğrayarak çoğalmaktadırlar. Bu dönemde sayısız malign hücre dolaşıma geçerken, çok az sayıda hücre, yerleşmek için belirlediği organa göç ederek o bölgede çoğalma şansına sahip olmaktadır. Hücre dışı matrikse bağlanamamak hücre ölümü için bir sebeptir ve dolaşıma geçen ancak tutunamayan hücrelerin pek çoğu anoikis nedeni ile ölmektedir. (10,11). Anoikis direnci tümör invazyon ve metastazında önemli rol oynarken, anoikis duyarlılığı da doku ile bağlantı yapamayan kanser hücrelerinin yok olması ile sonuçlanmaktadır. Bu olay, ekstrasellüler matris bileşenleri (ECM) üzerinde bulunan bağlantı kompleksleri ile ilişkide olan integrinler tarafından düzenlenmektedir ve hücre iskeletinde aktinin kontrol ettiği hücre çıkıntısı sayesinde ekstrasellüler matrise yapışması ve hücre göçü sağlanabilmektedir. Epitelial mezenkimal geçiş (EMT) kök hücre özelliklerini belirlenmesinde, hücre göçü özelliğinin ortaya çıkmasında ve adezyon yapan bağlantının bozulması invaziv özellik kazanılmasında rol oynamaktadır. Böylelikle anoikis ile tümör mikro çevresinden kaçış ortaya çıkmaktadır (12). Anoikis direnci tümör metastazı için bir zorunluluktur. EMT tümör hücrelerinin anoikisden kaçınmasına izin verir (13). Tümör hücrelerinin anoikis için direnci ana apoptotik oluşumun inaktivasyonu ve büyüme faktörü/integrin sinyal yolağının aktivasyonunun neden olduğu tümör mikro çevresindeki eşsiz oluşumlar ya da epigenetik değişimler ile sürdürülür (14-16). Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan kanserler arasında ikinci sıradayken, kansere bağlı ölümlerde ise beşinci sırada yer almaktadır (17,18).

Bu çalışmada, prostat kanser hücre hattı ve prostat normal epitel hücre hatları arasında anoikis mekanizmasını arttıracak veya baskılayacak genlerin analizi yapılarak kanser gelişiminde olası rolü incelendi.

Gereç ve Yöntem

Gen analizi

İnsan prostat epitel hücre hattı (RWPE) ve prostat kanseri hücre hatlarında (DU-145), anoikis ile ilişkisi olduğu düşünülen, ZNF304, PYCARD, Notch3, CXCR4, Pak3, SerpinB1 gen ekspresyonları araştırıldı.

Hücre kültürü

İnsan prostat epitel hücre hattı (RWPE) ve prostat kanseri hücre hatları (DU-145) Amerikan Tıp Kültür

Koleksiyonu (ATCC)'den temin edildi. DU-145 insan prostat kanseri hücre hattının çoğaltılmasında ve sürdürülmesinde RPMI 1640 besi ortamı (Biological Industries) kullanıldı, 500 ml'lik steril besi ortamının içerisine %1 oranında penisilin/streptomisin, %10 ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serumu, %1 oranında amfoterisin B ve %1 oranında L-glutamin eklenerek çoğaltıldı. RWPE-1 insan normal prostat epiteli hücre hattının çoğaltılmasında ve sürdürülmesinde ise keratinsit SFM besi ortamı (Invitrogen, 17005-075) kullanıldı. İçerisinde L-glutamin, epiteliyal büyüme faktörü (EGF) ve bovin pitüiter ekstraktı (BPE) bulunan bir kit ile birlikte satılan bu besi ortamına kitte bulunan bu maddeler eklenerek, 37 °C sıcaklıkta, %5 CO2 ve nem içeren inkübatörde çoğaltıldı. Hücre hatları canlılık, çoğalma ve enfeksiyon açısından inverted mikroskopta günlük olarak izlendi, flasklarda %80'in üzerinde hücre yoğunluğu gözlemlendiğinde hücreler pasajlanarak çoğaltıldı.

Transkriptom Analizi

RNA izolasyonu

RNA izolasyonu RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, Lot No:148050825) protokolüne göre yapıldı. Kısaca lizis ve homojenize olmuş hücreler genomik DNA'dan arındırılıp 75 ng/uL toplam RNA izole edildi. RNA kalitesi UV absorbans birimi spectra Max i3 (Molecular Devices) ile ölçüldü.

Kütüphane oluşturulması

Kütüphane hazırlığı ve sekanslama *TruSeq Stranded RNA LT* kit (Illumina, Ref: 15032612, Lot:10037008) ile yapıldı. Kısaca 750 ng toplam RNA önce Ribo-Zero (Illumina Lot:10035196) ile fragmanlara ayrıldı, iki basamakta cDNA sentezi yapıldı (Illumina, Lot: 10035192), 3' terminler adenilasyon edildikten sonra RNA fragmanları özel dizayn edilmiş adaptörler ile bağlandı. Adaptörlere bağlanan diziler kitte tavsiye edildiği üzere PCR ile çoğaltıldı. 10nM Tris-HCl ve Tween 20 ile karıştırılarak örnekler havuz haline getirilip normalize edildi.

Kütüphane kantasyonu

Oluşturulan kütüphane *Kappa library quantification* (Illumina, Lot: KK4824) ile *real time* PCR (CFX Connect, BioRad) cihazında kantite edildi. 10 uL reaksiyon hacminde 20 pM olarak *real time* PCR cihazına yüklendi. Ergime eğrileri (*melting curves*) ve ortalama Cq skoru=7.20 kalite değerleri olarak belirlendi. Kalite kriterine aykırı değerler elendi.

Sekanslama

Grupların üçlü replikeleri Nextseq500 (Illumina) cihazı ile 18 saat süre ile sekanslandı. Kümelenme kalitesi

Illumina tarafından önerilen minimum 300 bazlık fragmentlar CTE1, CTE2, CTA ve CTL kontrolleri kontrol edildi.

Biyoinformatik analiz

NextSeq 500 cihazının oluşturmuş olduğu ham veri BioSpace (Illumina) veri tabanı ile "fastq" formatına çevrildi; genetik haritalandırma, kümelenmeler, dizilemeler ve istatistik analizler Genomics WorkBench (GWB) version 8 (CLC bio, Qiagen) ile GRCh38 referans sekansı ile yapıldı.

İstatistik analiz

Biyoinformatik analizden sonra çıkan parametrik sonuçlarda *reads per kilobase of transcript per million mapped reads* (RPKM) değerleri gen ifadeleri hesaplanmasında kullanıldı. RPKM değerleri GWB donanımındaki *quantile* metoduna göre normalize edildi. T test ile normalize edilmiş gen ifade değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı ve p <0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Transkriptom analizi sonuçlarına göre, RWPE normal prostat epitel hücreleri ile DU145 prostat kanser hücreleri arasında yapılan karşılaştırma ile 7506 adet belirgin gen analiz edilerek, bunların içinden 1802 gen apoptozis ile ilişkili olarak bulundu, yine bunların içinden 113 gen anoikis ile ilişkilendirildi. Bu 113 gen ekspresyonu arasında belirgin anlamlılık (p<0.05) ifade eden genler Tablo-1'de gösterilmiştir. RWPE normal prostat epitel hücre kültürleri ile DU145 prostat kanser hücreleri karşılaştırıldığı zaman DU-145 prostat kanser hücre kültürlerinde, ZNF304, PYCARD ve Notch3 gen ekspresyonlarında anlamlı bir artış (p<0.05) görülürken, CXCR4, Pak3, SerpinB1 gen ekspresyonlarında anlamlı bir azalma (p<0.05) görüldü.

Tablo-1. DU-145 Prostat Kanseri Hücre Kültüründe Gen İfadelerindeki Değişimler (p<0.05).

Gen ifadesinde artış	Kat değişimi (Fold change)	p değeri	Gen ifadesinde azalış	Kat değişimi (Fold change)	p değeri
ZNF304	916.3	p<0.01	CXCR4	-44.9	p<0.01
PYCARD	843.4	p<0.05	PAK3	-17.9	p<0.05
NOTCH3	233.9	p<0.05	SERPINB1	-13.1	p<0.01

Tartışma

Daha önceki çalışmalar, *Notch* sinyal yolağının prostat kanserinin progresyonunda önemli bir rol oynayabileceğine dair önemli bilgiler vermiştir. Bazı hücre biyolojisine dair çalışmalar aksini iddia etse bile prostat kanserinde *Notch* aktivitesi özellikle, ileri

metastatik hastalıklarda artmaktadır (19). Daha ilginç olarak, *Notch* aktivitesi metastatik tümör örneklerinde, primer tümör örneklerinden daha yüksek gözlenmiştir (20). Yine çalışmalarda, prostat kanseri kök hücre benzeri hücrelerde NF- κ B sinyal aktivasyonunu artırarak anoikis direnci oluşturmaktadır (21). Bizim çalışmamızda da DU-145 prostat kanseri hücre hatlarında normal epiteliyal hücre (RWPE) hatlarına kıyasla *Notch3* ekspresyonunda önemli bir artış gözlenmiştir. Anoikis direnci ile ilişkili olduğu düşünülen bu artış, özellikle metastatik kanser hücreleri için önemlidir.

Aslan ve ark. (22) tarafından yapılan bir çalışmada *zinc finger transcription factor* (ZNF304) over kanser metastazlarında önemli bir anahtar rol oynadığı söylenmiştir. Aynı çalışmada ZNF304 gen ekspresyonunun birçok proto-onkogenik yolağı destekleyerek tümör hücresinin yaşamasını, migrasyonunu ve invazyonunu kolaylaştırdığı ve ZNF304'ün, β 1 integrin ile birlikte Src/fokal adhezyon kinaz ve paxillin regülasyonunu sağlayarak anoikisi engellediği gösterilmiştir (13). Bir başka çalışmada ZNF304'ün normal over ve meme epiteline kıyasla invaziv meme ve over tümör epiteline artmış olduğu gözlenmiştir (23,24) Çalışmamızda da yaptığımız gen tanımlamaları arasında ZNF304'ün DU-145 prostat kanser hücre serilerinde normal prostat epitel hücre serilerine oranla çok daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır.

Anoikis, integrin aktivitesinin yoksunluğuna bağlı olarak görülen adheren malign olmayan hücrelerde apoptozisin bir formudur (5,25). Ancak malign hücreler anoikise direnç geliştirir ve bu da metastatik potansiyelin artmasına neden olur (26). İntegrinler, anoikisde ekstrasellüler matris proteinleri ve hücreler arasında adezyonu sağlayan önemli mediyatörlerdir (14,27). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda integrinlerin aktivasyonu, doku dışına çıkışı sırasında ekstrasellüler matris elemanları ile etkileşimi artırarak ve tümör yayılması sırasında anoikis duyarlılığını azaltarak prostat kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırmaktadır (28). Eğer adezyonun olmadığı durumlarda kanser hücrelerinin anoikisden kaçışının moleküler mekanizması anlaşıldığı takdirde, kanser hücrelerinin primer tümörden daha uzak metastaz yaparak yayılma prosedürünün anlaşılması için önemli bir adım olduğu düşünülmektedir (12).

Davalieva ve ark. (29) yaptığı bir çalışmada, SerpinB1 protein bozukluğunun prostat kanserinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda SerpinB1 gen ekspresyonlarının DU145 prostat kanser

hücre serilerinde anlamlı derecede azaldığını gözlemledik. Serpin B1'in spontan hücre ölümlerini hızlandırdığı, böylece yeni karakterize edilen apoptozis yollarının önemli bir parçasını oluşturduğu düşünülmektedir (30).

Rosenbaum ve ark. (31) yaptığı bir çalışmada, prostat kanser hastalarının oluşturduğu homojen bir grupta 6 epigenetik biyoişaretleyicinin (AIM1, CDH1, KIF1A, MT1G, PAK3, ve RBM) önemli bir prognostik değer olduğu gösterilmiştir, çalışmamızda da DU-145 prostat kanser hücre hattında PAK3 gen ifadesinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

CXCR4 tümör hücrelerinden eksprese edilen oldukça yaygın kemokin reseptörleridir ve 23 farklı kanser türünde belirlenmiştir yine tümörün metastazı ve agresif özelliği ile ilişkilendirilmiştir (32,33). İnsan prostat kanserlerinde, CXCL12 ve CXCR4 ekspresyon seviyelerindeki artış normal ya da benign prostat hiperplazilerindeki dokulardan daha yüksektir (34). Hastalar, tümörlerde CXCR4'ün yüksek ekspresyonuna sahiplerse yaşam süreleri CXCR4'ün düşük seviyelerine sahip hastalara göre daha kısadır (35). CXCL12 ve CXCR4 arasındaki etkileşim, prostat kanserinin kemik ve nöral dokuya metastazında önemli bir rol oynar (36). Kanser gelişimi esnasında, hipoksinin CXCR4 ekspresyonunu artırdığı ve metastazı desteklediği bilinir (37,38). Abblet ve ark. (39) bir çalışmada anoikis dirençli kanser hücrelerinde CXCR4 ekspresyon oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kochetkova ve ark. (40) yaptıkları bir çalışmada CXCR4 ve CCR7 kemokin reseptörleri için, anoikis inhibe ederek malign tümörler ve metastatik kanser mekanizmaları için dikkat çekici bir açıklama yaptıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda yapılan çalışmaların aksine DU145 prostat kanseri hücre hatlarında CXCR4 gen ifadesinde bir azalma olduğunu gördük ve bu durumun anoikis direnci ile ilişkili olduğunu düşündük ama bu konuya dair çalışması gereken birçok farklı sinyal yollarının da olduğunu fark ettik ve bu yolların açıklanması halinde kemokin bazlı antikanser aşılarının uygulanmasında çok önemli adımlar atılabileceğini fark ettik.

Sonuç

Çalışmamızda, DU145 prostat kanseri hücre hattında anoikis ile ilişkili önemli gen ekspresyonlarında artış ve azalma gözlemledik. Değişime bağlı olarak hücrelerin anoikisden kaçarak metastatik özellik kazandığını düşündük.

Kaynaklar

1. Sethi N, Kang Y. Unravelling the complexity of metastasis - molecular understanding and targeted therapies. *Nat Rev Cancer* 2011;11(10):735-48.
2. Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors: Frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(26):14608-13.
3. Glinsky VV, Glinsky GV, Glinskii OV, et al. Intravascular metastatic cancer cell homotypic aggregation at the sites of primary attachment to the endothelium. *Cancer Res* 2003;63(13):3805-11.
4. Berezovskaya O, Schimmer AD, Glinskii AB, et al. Increased expression of apoptosis inhibitor protein XIAP contributes to anoikis resistance of circulating human prostate cancer metastasis precursor cells. *Cancer Res* 2005;65(6):2378-86.
5. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994;124(4):619-26.
6. Polakowska RR, Piacentini M, Bartlett R, Goldsmith LA, Haake AR. Apoptosis in human skin development: Morphogenesis, periderm, and stem cells. *Dev Dyn* 1994;199(3):176-88.
7. Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: The importance of apoptosis. *J Cell Sci* 1994;107(Pt 12):3569-77.
8. Coucouvanis E, Martin GR. Signals for death and survival: A two-step mechanism for cavitation in the vertebrate embryo. *Cell* 1995;83(2):279-87.
9. Chiarugi P, Giannoni E. Anoikis: A necessary death program for anchorage-dependent cells. *Biochem Pharmacol* 2008;76(11):1352-64.
10. Rosenblatt J, Raff MC, Cramer LP. An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin-dependent mechanism. *Curr Biol* 2001;11(23):1847-57.
11. Buchheit CL, Weigel KJ, Schafer ZT. Cancer cell survival during detachment from the ECM: Multiple barriers to tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(9):632-41.
12. Cao Z, Livas T, Kyrianiou N. Anoikis and EMT: Lethal "liaisons" during cancer progression. *Crit Rev Oncog* 2016;21(3-4):155-68.
13. Farris JC, Pifer PM, Zheng L, Gottlieb E, Denvir J, Frisch SM. Grainyhead-like 2 reverses the metabolic changes induced by the oncogenic epithelial-mesenchymal transition: Effects on anoikis. *Mol Cancer Res* 2016;14(6):528-38.
14. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13(5):555-62.
15. Reddig PJ, Juliano RL. Clinging to life: Cell to matrix adhesion and cell survival. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24(3):425-39.
16. Simpson CD, Anyiwe K, Schimmer AD. Anoikis resistance and tumor metastasis. *Cancer Lett* 2008;272(2):177-85.
17. Deng G, Ma L, Meng Q, Ju X, et al. Notch signaling in the prostate: Critical roles during development and in the hallmarks of prostate cancer biology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(3):531-47.
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
19. Shou J, Ross S, Koeppen H, de Sauvage FJ, Gao WQ. Dynamics of notch expression during murine prostate development and tumorigenesis. *Cancer Res* 2001;61(19):7291-7.
20. Danza G, Di Serio C, Ambrosio MR, Sturli N, Lonetto G, Rosati F *et al.* Notch3 is activated by chronic hypoxia and contributes to the progression of human prostate cancer. *Int J Cancer* 2013;133(11):2577-86.
21. Rajasekhar VK, Studer L, Gerald W, Socci ND, Scher HI. Tumour-initiating stem-like cells in human prostate cancer exhibit increased NF-kappaB signalling. *Nat Commun* 2011;18(2):162.
22. Aslan B, Monroig P, Hsu MC, et al. The ZNF304-integrin axis protects against anoikis in cancer. *Nat Commun* 2015;17(6):7351.
23. Bowen NJ, Walker LD, Matyunina LV, et al. Gene expression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells. *BMC Med Genomics* 2009;2(1):71.
24. Casey T, Patel O, Dykema K, Dover H, Furge K, Plaut K. Molecular signatures reveal circadian clocks may orchestrate the homeorhetic response to lactation. *PLoS One* 2009;4(10):e7395.
25. Kim YN, Koo KH, Sung JY, Yun UJ, Kim H. Anoikis resistance: An essential prerequisite for tumor metastasis. *Int J Cell Biol* 2012;2012:306879.
26. Jennings S, Pham T, Ireland SK, Ruoslahti E, Biliran H. Bit1 in anoikis resistance and tumor metastasis. *Cancer Lett* 2013;333(2):147-51.
27. Frisch SM, Ruoslahti E. Integrins and anoikis. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9(5):701-6.
28. Lee YC, Jin JK, Cheng CJ, et al. Targeting constitutively activated beta1 integrins inhibits prostate cancer metastasis. *Mol Cancer Res* 2013;11(4):405-17.
29. Davalieva K, Kostovska IM, Kiprijanovska S, et al. Proteomics analysis of malignant and benign prostate tissue by 2D DIGE/MS reveals new insights into proteins involved in prostate cancer. *Prostate* 2015;75(14):1586-600.
30. Loison F, Xu Y, Luo HR. Proteinase 3 and Serpin B1: A novel pathway in the regulation of caspase-3 activation, neutrophil spontaneous apoptosis, and inflammation. *Inflamm Cell Signal* 2014;1(6):e462.
31. Rosenbaum E, Begum S, Brait M, et al. AIM1 promoter hypermethylation as a predictor of decreased risk of recurrence following radical prostatectomy. *Prostate* 2012;72(10):1133-9.
32. Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4. *Semin Cancer Biol* 2004;14(3):171-9.
33. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004;4(7):540-50.

34. Zhang S, Qi L, Li M, et al. Chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 expression are associated with perineural invasion of prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;4(27):62.
35. Akashi T, Koizumi K, Tsuneyama K, Saiki I, Takano Y, Fuse H. Chemokine receptor CXCR4 expression and prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer Sci* 2008;99(3):539-42.
36. Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, McCauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res* 2002;62(6):1832-7.
37. Schioppa T, Uranchimeg B, Saccani A, et al. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. *J Exp Med* 2003;198(9):1391-402.
38. Helbig G, Christopherson KW 2nd, Bhat-Nakshatri P, et al. NF-kappaB promotes breast cancer cell migration and metastasis by inducing the expression of the chemokine receptor CXCR4. *J Biol Chem* 2003;278(24):21631-8.
39. Ablett MP, O'Brien CS, Sims AH, Farnie G, Clarke RB. A differential role for CXCR4 in the regulation of normal versus malignant breast stem cell activity. *Oncotarget* 2014;5(3):599-612.
40. Kochetkova M, Kumar S, McColl SR. Chemokine receptors CXCR4 and CCR7 promote metastasis by preventing anoikis in cancer cells. *Cell Death Differ* 2009;16(5):664-73.

Diz osteoartritli hastalarda ortalama trombosit hacminin hastalık parametreleri ile ilişkisi

The association between mean platelet volume and disease parameters in knee osteoarthritis

Neslihan Gökçen

İlke Coşkun Benlidayı

Sibel Başaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Ortalama trombosit hacmi (*mean platelet volume*-MPV), platelet büyüklüğünü ve aktivitesi gösteren bir belirteçtir. MPV'nin, proinflamatuar ve protrombik durumları yansıttığı bilinmektedir. Bazı çalışmalarda, MPV seviyelerinin, sinoviyal hastalarda inflamasyon ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda dizde osteoartrit (OA) bulunan hastalarda MPV düzeyinin, radyolojik evre, klinik durum ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2016-Mart 2016 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve diz OA tanısı ile takip edilen 160 hasta dahil edildi. Hastaların MPV, ESH ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Hastaların ağrı şiddetini ölçmek için vizüel analog skala (VAS), fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için *Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi* (WOMAC) formu kullanıldı. Anteroposterior diz radyografilerinde *Kellgren-Lawrence* (KL) yöntemine göre radyolojik evreleme yapıldı.

Bulgular: MPV değeri ile ESH, CRP, total WOMAC skoru ve vizüel analog skala (VAS) arasında korelasyon saptanmazken, MPV ile trombosit sayısı negatif korelasyon idi ($r=-0.374$). MPV seviyeleri, KL gruplarına (KL 1-4) göre analiz edildiğinde, gruplar arasında fark gözlenmedi ($p=0.090$). Hastalar hafif (KL 1-2) ve orta-ileri evre (KL 3-4) OA olarak değerlendirildiğinde, gruplar arasında MPV seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.066$).

Sonuç: Diz OA'lı hastalarda, MPV seviyesi; radyolojik evreden bağımsız olup, klinik durum, ESH ve CRP düzeyleri ile de ilişkili bulunmamıştır. MPV'nin osteoartrit aktivitesindeki olası rolünün değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, osteoartrit, ortalama trombosit hacmi.

Abstract

Aim: Mean platelet volume (MPV) is a marker that indicates platelet volume and activation as well as inflammatory conditions such as osteoarthritis with synovitis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. The aim of the present study was to investigate the relationship between MPV level and the variables of physical examination, laboratory tests, and radiographic measurements in patients with knee osteoarthritis (OA).

Material and Methods: In this cross-sectional study, 160 patients with knee OA admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation Department between January 2013 and November 2015 were included. MPV levels, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) of patients were obtained from electronic database of the hospital. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) was used to evaluate patients' symptoms and disability. Also, patients' pain was scored by visual analog scale (VAS). Knee OA was graded according to the Kellgren-Lawrence (KL) classification system on plain anteroposterior knee radiographs.

Yazışma Adresi: Neslihan Gökçen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi:24.07.2017 Kabul Tarihi:12.09.2017

Results: No correlation was found between MPV and the parameters including ESR, CRP, visual analog scale score and WOMAC score. MPV was negatively correlated with platelet count ($r=-0.374$). When MPV level was analyzed with regard to the KL grades, no difference was found among groups ($p=0.090$). When patients were divided into two groups as mild OA (KL grade 1-2) and moderate-severe OA (KL grade 3-4), there was no difference between the groups in terms of MPV level ($p=0.066$).

Conclusion: No association was detected between MPV level and the parameters. Further studies are needed to evaluate the role of MPV level in disease activity among patients with knee osteoarthritis.

Keywords: C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, osteoarthritis, mean platelet volume.

Giriş

Ortalama trombosit hacmi (MPV), platelet büyüklüğünü ve aktivitesi gösteren bir belirteçtir. MPV'nin, proinflamatuar ve protrombik durumları yansıttığı bilinmektedir (1-3). İnflamasyon, kemik iliğinde platelet üretimini ve salınımını arttıran nedenlerden biridir ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarda hem artmış, hem de azalmış MPV değerleri gösterilmiştir (1,4-7). Bu çelişkili sonuçların nedeni olarak; kemik iliğinde üretimin artması ile salınan genç plateletlerin MPV'yi arttırdığını söyleyen yayınlarla birlikte (2,7), artan üretimin küçük platelet salınımına neden olarak MPV'yi azalttığını iddia eden yayınlar gösterilebilmektedir (8). Ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalığı ve Behçet hastalığı gibi birçok romatizmal hastalığın yanı sıra sinoviti olan osteoartrit (OA) hastalarında da MPV ile inflamasyon, hastalık aktivitesi ve klinik arasındaki ilişki araştırılmıştır (1,4,9-11). MPV seviyelerinin, sinoviti hastalarda inflamasyon ve Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (1,4,5). MPV'nin inflamasyonun bir belirteci ve hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (1,11). Ancak, klinik olarak sinoviti olmayan OA hastalarında MPV değerlerinin incelendiği literatür verisi sınırlıdır. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda diz OA'lı hastalarda MPV düzeyinin, hastalık radyolojik evresi, klinik durum ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin araştırılması planlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Hasta popülasyonu

Çalışmaya Ocak 2016-Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve diz OA tanısı ile takip edilen 160 hasta dahil edildi. 40-70 yaş arası ve *American College of Rheumatology* klinik ve radyolojik tanı kriterlerine göre primer OA tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, alt ekstremité operasyon veya travma öyküsü, malignite öyküsü, hemipleji veya parapleji gibi nörolojik hastalıkları olan ve romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay ve hastalardan çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarını gösteren bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların standart bir veri formuna göre demografik verileri, antropometrik ölçümleri, şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Antropometrik ölçümleri (boy, kilo) alınan hastaların vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların ağrı şiddetini ölçmek için vizüel analog skala (VAS) kullanıldı, 0 (ağrı olmaması) ile 100 (dayanılmaz ağrı) arasında derecelendirildi. Hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için *Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi* (WOMAC) formu kullanıldı. Bu çalışmada WOMAC 3.1 normalize edilmiş versiyonu kullanıldı (12). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) değerleri ve tam kan sayımı sonuçlarından MPV değerleri kaydedildi. Tam kan sayımı, elektriksel impedans fotometri (Sysmex XN-1000); ESH, kapiller fotometri (ALIFAX test 1); CRP ise immünofelometrik (IMAGE-800) yöntemi ile ölçüldü. Tam kan sayımı hastanemiz laboratuvar politikası ve prosedürü gereği bir saat içinde ölçüme alındı. Hastaların mevcut anteroposterior diz radyografilerinde *Kellgren-Lawrence* (KL) yöntemine göre 0-4 arasında radyolojik evreleme yapıldı. KL yöntemine göre normal eklem Evre 0; şüpheli osteofit, normal eklem aralığı veya şüpheli daralma Evre 1; belirgin osteofit, eklem aralığında minimal daralma Evre 2; orta derece osteofit, eklem aralığında orta derecede daralma, skleroz Evre 3 ve büyük osteofit, eklem aralığında ciddi daralma, ciddi subkondral skleroz Evre 4 olarak evrelendi (1,13).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS® Statistics versiyon 20.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılarak demografik verilerin analizi yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu normalite testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için yapılan tanımlayıcı istatistik analiz sonrası, ortanca (minimum-maksimum) değerleri

belirlendi. Korelasyon analizine alınan değişkenler normal dağılıma uymadığı için, MPV değerlerinin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon kat sayısı (r) 0-0.24 arası ilişki yok veya çok zayıf ilişki, 0.25-0.49 arası zayıf-orta derece, 0.50-0.74 arası iyi derece, 0.75-1.00 arası ise çok iyi derece ilişki olarak yorumlandı (14).

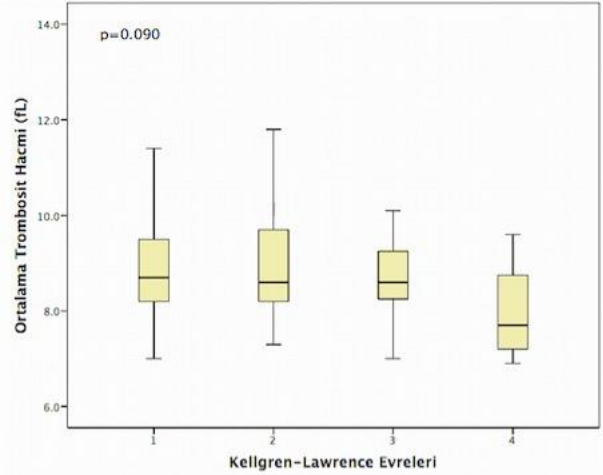
Bulgular

Çalışmaya 136'sı kadın (%85), 24'ü erkek (%15) toplam 160 diz OA hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 57.2±7.6 yıl, vücut kütle indeksi ortalaması 34.1±6.0 kg/m² idi. MPV ortanca (min-maks) değeri 8.6 fL (6.3-13.5) idi. Hastaların 127'sinde (%79.4) CRP ≤0.8 iken, 33'ünde (%20.6) CRP >0.8 idi.

MPV değeri ile ESH, CRP, total WOMAC skoru ve VAS arasında korelasyon saptanmazken (sırasıyla, r=-0.108, -0.016, -0.009, -0.018), platelet sayımı ile korele idi (r=-0.374) (Tablo-1). Platelet sayımı ayrıca ESH ve CRP ile de korele bulundu. MPV değerleri ile ESH, CRP, total WOMAC skoru ve VAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. KL evrelemesine göre (1-4) gruplar arası MPV değerleri sırası ile 8.7 fL (7.0-12.5), 8.6 fL (7.3-13.5), 8.6 fL (6.3-11.8), 7.7 fL (6.9-12.1) idi (Şekil-1). Tüm KL grupları arasında karşılaştırmalı analiz yapıldığında MPV seviyelerinin gruplar arasında fark gözlenmedi (p=0.090). Hastalar erken (KL 1-2) ve ileri evre (KL 3-4) OA olarak değerlendirildiğinde, gruplar arasında MPV seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.066).

Tablo-1. MPV ile Klinik ve Laboratuvar Değişkenleri Arasındaki Korelasyon.

Değişkenler	MPV	WOMAC	VAS	ESH	CRP	Platelet sayımı
MPV	1	-0.009	-0.018	0.108	0.016	-0.374 [§]
WOMAC		1	0.886 [§]	0.295 [§]	0.216 [¶]	0.093
VAS			1	0.257 [¶]	0.248 [¶]	0.042
ESH				1	0.460 [§]	0.227 [¶]
CRP					1	0.221 [¶]
Platelet sayımı						1



Şekil-1. Kellgren-Lawrence evrelemesine göre gruplar arası ortalama trombosit hacmi değerleri.

Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda diz OA'lı hastalarda MPV düzeyleri ile hastalık radyolojik evresi arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmadı. MPV seviyesi ile osteoartrit evreleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği birkaç çalışma mevcuttur. MPV düzeyi, sinoviti olan diz osteoartrit hastalarında hastalık evresi ile ters ilişkili bulunurken, kalça osteoartrit hastalarında hastalık evresi arttıkça yükseldiği saptanmıştır (1,15,16). Sonuçların çelişkili olması, hastalık aktivitesinin ve inflamasyon düzeylerinin farklı olmasına bağlanmıştır (16).

Bu çalışmada, MPV değeri ile hastaların fonksiyonel durumları, ESH, CRP arasında korelasyon saptanmadı. Sinoviti olan ve olmayan diz OA'lı hastalar ile kontrol grubunda inflamatuvar belirteçlerin MPV değerleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, sinoviti hastalarda MPV ile inflamasyonun negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (1). Kısacık ve ark. (4) yaptığı bir çalışmada ise romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere akut faz reaktanlarının MPV ile ilişkisi değerlendirilmiştir. MPV seviyesinin, romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında OA'ya göre daha düşük olduğu ve tedavi sonrası MPV değerinin yükseldiği gösterilmiştir (4). Bunun sonucunda MPV'nin romatoid artrit gibi hastalıklarda tedavinin takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür (17). Çalışmamızda, MPV değerinin akut faz reaktanları ile anlamlı ilişkisinin bulunmaması, hasta grubumuzun inflamatuvar romatizmal hastalıklarda olduğu kadar yüksek ESH ve/veya CRP'ye sahip olmamasından kaynaklandığı yorumu yapılabilir.

Ayrıca, çalışmamızda, ESH, CRP değerleri ile platelet sayımı arasında korelasyon mevcuttu. Plateletlerin,

kemik iliği aktivitesine bağlı olarak enfeksiyon ve inflamasyon sırasında sayıları değişebilir (18). İnflamatuvar barsak hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalık aktivitesi sırasında platelet sayısının arttığı ve MPV değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (10). Benzer olarak, erken dönemdeki akut romatizmal ateş hastalarında, kontrol grup ile kıyaslandığında belirgin olarak platelet sayısının yüksek ve MPV seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır (19). Nötrofil sayımı gibi platelet sayımı da inflamatuvar yanıtı gösteren bir belirteçtir (1). Ayrıca, MPV değerinin inflamasyonda arttığını savunan çalışmalarla birlikte azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (1,4-7). Fakat genel görüş, MPV seviyesinin inflamasyon ile azaldığı ve MPV'nin hastalık aktivitesini gösteren bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmaya dahil edilen hastalarımızda sinovit varlığı ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi objektif yöntemler ile değerlendirilememiştir. Radyolojik evreler ile MPV ilişkisinin de bakıldığı çalışmada, kontrol grubunun olmaması ve OA radyografik evrelerindeki hasta dağılımının eşit olmaması da diğer kısıtlılıklarımızdır.

Sonuç

Sonuç olarak, diz OA'lı hastalarda klinik, laboratuvar ve radyografik değerlendirmeler ile MPV ilişkisi incelendi ve MPV seviyesinin; radyolojik evreden bağımsız olup, klinik durum, ESH ve CRP düzeyleri ile ilişkili olmadığı saptandı. Bununla birlikte, MPV'nin osteoartrit aktivitesindeki olası rolünün değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Balbaloglu O, Korkmaz M, Yolcu S, Karaaslan F, Beceren NG. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in patients with synovitis associated with knee osteoarthritis. *Platelets* 2014;25(2):81-5.
2. Tezcan ME, Demir Ş, Sargın M, Aliustaoğlu M, Göker B. Sjögren's syndrome and mean platelet volume. *Reumatismo* 2015;67(1):33-4.
3. Soydinc S, Turkbeyler IH, Pehlivan Y, et al. AM. Mean platelet volume seems to be a valuable marker in patients with systemic sclerosis. *Inflammation* 2014;37(1):100-6.
4. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadağ O, Akdoğan A, Ozturk MA. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291-4.
5. Yazici S, Yazici M, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoğlu S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: Mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21(2):122-5.
6. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DM, Kitis GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17(1):47-58.
7. Karabulut M. To the Editor. *Pediatr Cardiol* 2015;36(6):1314-5.
8. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: A clinical approach. *World J Gastroenterol* 2014;20(12):3180-90.
9. Vakili M, Ziaee V, Moradinejad MH, Raeeskarimi SR, Kompani F, Rahamooz T. Changes of platelet indices in juvenile idiopathic arthritis in acute phase and after two months treatment. *Iran J Pediatr* 2016;11;26(3):e5006.
10. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):776-81.
11. Balta S, Demirkol S, Cakar M, Celik T. Mean platelet volume as a surrogate marker of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Platelets* 2014;25(8):643-4.
12. Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G, Guler Uysal F. Validity, reliability and comparison of the WOMAC osteoarthritis index and lequesne algofunctional index in Turkish patients with hip or knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29(7):749-56.
13. Bucland-Wright JC, Macfarlane DG, Williams SA, Ward RJ. Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis* 1995;54(11):872-80.
14. Özdemir O. *Medikal İstatistik*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006.
15. Akbal A, Gökmen F, Reşorlu H. The importance of synovitis diagnosis in osteoarthritis patients in the evaluation of mean platelet volume. *Platelets* 2015;26(3):277.
16. Taşoğlu Ö, Şahin A, Karataş G, et al. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine* 2017;96(6):6073.
17. Gasparyan AY, Sandoo A, Kalinoglou AS, Kitis GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: The effect of anti-TNF-alfa therapy. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1125-29.
18. Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, Cohan N. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. *J Clin Lab Anal* 2014;28(3):245-8.
19. Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets* 2013;24(5):378-82.

The assessment of anterior segment parameters using the Sirius topography in adults with anisohypermetropic amblyopia

Anizohipermetropik ambliyopisi olan yetişkinlerin ön segment parametrelerinin Sirius topografi ile değerlendirilmesi

Sevil Karaman Erdur Funda Dikkaya Göktuğ Demirci Mustafa Özsütçü
Rukiye Aydın Mustafa Eliaçık Mehmet Selim Kocabora

İstanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Ophtalmology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: To evaluate anterior segment parameters in the eyes of adults with anisohypermetropic amblyopia using the Sirius topography device.

Materials and Methods: Forty-eight patients with anisohypermetropic amblyopia were prospectively evaluated along with a control group of 45 healthy patients. All patients were examined with the Sirius topography system under cycloplegic and non-cycloplegic conditions. The anterior and posterior mean keratometry values, central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), corneal volume (CV), and anterior chamber volume (ACV) measurements were compared among groups.

Results: No significant difference was found in the anterior and posterior mean keratometry values, CCT, ACD, CV, and ACV measurements between amblyopic, fellow, and control eyes under cycloplegic and non-cycloplegic conditions ($p>0.05$).

Conclusion: This study shows that the anterior segment parameters measured by the Sirius topography device among amblyopic, fellow, and control eyes do not differ under both cycloplegic and non-cycloplegic conditions.

Keywords: Anisometropic amblyopia, anterior eye segment, corneal topography.

Öz

Amaç: Anizohipermetropik ambliyopisi olan yetişkinlerde ön segment parametrelerini Sirius topografi ile değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Anizohipermetropik ambliyopisi olan 48 hasta ve 45 sağlıklı yetişkin çalışma kapsamında prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların sikloplejik damla öncesi ve sonrasında Sirius topografi cihazı ile muayeneleri gerçekleştirildi. Ön ve arka ortalama keratometri değerleri, santral kornea kalınlıkları (SKK), ön kamara derinlikleri (ÖKD), kornea volümü (KV) ve ön kamara volümleri (ÖKV) gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Ön ve arka ortalama keratometri değerleri, SKK, ÖKD, KV ve ÖKV arasında ambliyopisi olan hastanın ambliyopik gözü, diğer göz ve kontrol hastasının gözleri arasında sikloplejik damla öncesi ve sonrası ölçümlerde fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Ambliyopisi olan yetişkinlerde ambliyopik göz, diğer göz ve kontrol gözler arasında sikloplejik damla öncesi ve sonrasında Sirius topografi ile yapılan değerlendirmede ön segment parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Anisometropik ambliyopi, ön göz segmenti, kornea topografisi.

Corresponding Author: Funda Dikkaya
İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of
Ophtalmology, İstanbul, Turkey

Received: 30.05.2017 Accepted: 24.08.2017

Introduction

Amblyopia, caused by strabismus, anisometropia, form deprivation, or a mix of these components, has been estimated to affect 2–5% of the population (1-4). Hyperopic anisometropia is the most common risk factor for amblyopia (3).

The current model of human emmetropisation maintains that blurry vision caused by the hyperopic refractive error in an infant's eye alters growth of the eye to reduce refractive error (5). Several studies have indicated that amblyopia is associated with some abnormalities in the optic nerve, lateral geniculate nucleus, retina, retina fiber layer (RNFL) and ganglion cell plus inner plexiform layer (6-10). The effect of amblyopia on the anterior segment has been also investigated. However, studies about this item are controversial, it is still unclear whether or not the anterior segment is entirely normal in amblyopia (11-16).

The Sirius system, Scheimpflug-Placido topographer, has been used to evaluate the anterior segment. This system combines a single-Scheimpflug rotating camera with Placido disk topography. The Sirius can simultaneously acquire more than 30,000 points on the anterior and posterior corneal surface and 25 radial sections of the cornea and anterior chamber within a single scan (17).

In the present study, we aimed to compare anterior segment parameters between the eyes of adults with anisohypermetropic amblyopia, fellow eyes and controls using the Sirius topography device.

Materials and Methods

This prospective study included 48 amblyopic eyes of 48 patients with anisometropic amblyopia (Group 1), the 48 fellow eyes of the amblyopic patients (Group 2), and the 45 right eyes of 45 healthy participants in the control group (Group 3).

Patients with histories of systemic disease, previous ocular surgery, ocular trauma, contact lens usage, intraocular pressure of >21 mmHg, evidence of cataract or glaucoma, dry eye, or any corneal, retinal, or choroidal pathology were excluded from the study. Hyperopic anisometropic amblyopia was defined as hyperopia of ≥ 1.5 D, an interocular difference of at least 1.5 D (spherical equivalent) and a visual acuity difference between the amblyopic and normal eyes of at least 2 lines on the Snellen chart. The spherical equivalent (SE) was calculated as the sum of the spherical value and half of the cylindrical value. The objective refraction was measured by retinoscopy after instillation of 2 drops, 10 minutes apart, of cyclopentolate hydrochloride 1% (Sikloplejin[®], Abdi İbrahim, Turkey), whereas best-corrected visual acuity (BCVA) was obtained using Snellen charts and converted to LogMAR

units for analysis. Controls were selected from patients who applied for routine ophthalmic examination. Emmetropia was defined as uncorrected distance visual acuity better than 20/25 by Snellen chart in each eye.

All patients had a detailed preoperative ophthalmologic examination including slit-lamp evaluation, Goldmann tonometry, funduscopy, topography by Scheimpflug imaging (Sirius, Costruzione Strumenti Oftalmici, Florence, Italy). The AL was measured using partial coherence laser interferometry (Zeiss IOL Master; Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany).

The Sirius, a topographic device consisting of a combination of two rotating Scheimpflug cameras and a Placido disk, was used for topographical and central corneal thickness (CCT) measurements. Anterior and posterior corneal curvature,

CCT, corneal volume (CV), anterior chamber depth (ACD), and anterior chamber volume (ACV) values were recorded. All measurements were taken according to the manufacturer's guideline by the same trained examiner first under photopic conditions, and then under cycloplegic conditions.

This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. All patients provided informed consent prior to enrollment.

Statistical analysis

Three consecutive measurements were obtained, and their mean was used for statistical analysis. All analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS, Windows version 21.0; SPSS Inc.; Chicago, USA). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant. Topographic findings were analyzed by one-way ANOVA test. The Bonferroni test was used for post hoc analysis.

Results

Our study was performed on a total of 93 individuals, including 48 participants with

anisometropic amblyopia and 45 controls. Among amblyopic patients, 22 participants were female and 26 were male, while 20 were female and 25 were male in the control group ($p=0.936$). The mean age of patients with anisometropic amblyopia was 35.6 ± 10.2 years (range, 19-49 years) and of patients in the control group 35.1 ± 9.7 years (range, 19-49 years) ($p=0.813$). Table-1 shows subject details.

There was no significant difference in the anterior and posterior mean keratometry values, CCT, CV, ACV or ACD measurements between amblyopic and fellow or healthy eyes under both cycloplegic and non-cycloplegic conditions (Table-2) ($p > 0.05$).

Table-1. Characteristics of the Patients.

	Amblyopic eyes	Fellow eyes	Healthy eyes	p† value
BCVA (logMAR)	0.41 ± 0.29	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<0.001*
Refractive error (SE) (D)	2.76 ± 0.69	0.52 ± 0.38	0.42 ± 0.31	<0.001*
Axial length	21.49 ± 1.18	22.67 ± 0.92	23.02 ± 1.22	<0.001*(mm)

BCVA: Best-corrected visual acuity; SE: Spheric equivalent; D: Diopter

† ANOVA test, post hoc Bonferroni test

* p<0.05

Table-2. Comparison of Anterior Segment Parameters Among Three Groups.

Parameters	without cycloplegia				with cycloplegia			
	amblyopic eyes	fellow eyes	healthy eyes	p† value	amblyopic eyes	fellow eyes	healthy eyes	p† value
Anterior Km (D)	43.2±1.5	42.9±1.2	43.1±1.3	0.56	43.2±1.4	43.1±1.4	42.9±1.3	0.46
Posterior Km (D)	-5.9±0.1	-6.0±0.0	-6.1±0.1	0.39	-6.2±0.1	-6.1±0.1	-6.1±0.1	0.54
CCT (mm)	562.4±29.2	570.6±34.6	569.8±36.2	0.79	560.9±35.	563.8±34.6	562.3±36.1	0.89
CV (mm ³)	64.6±4.7	62.9±3.9	64.8±3.7	0.66	64.1±4.3	62.7±4.2	63.4±4.3	0.76
ACD (mm)	3.04±0.3	3.05±0.2	3.06±0.3	0.72	3.18±0.4	3.19±0.5	3.20±0.3	0.78
ACV (mm ³)	184.8±32.4	182.6±31.6	179.6±32.6	0.84	192.3±34.6	193.1±31.6	191.4±32.8	0.84
PD (mm)	3.01±0.1	3.02±0.2	3.02±0.1	0.96	6.42±0.5	6.43±0.3	6.43±0.4	0.65

Km: Mean keratometry; ACD: Anterior chamber depth; ACV: Anterior chamber volume; CCT: Central corneal thickness; CV: Corneal volume; D: Diopter; PD: Pupilary diameter; †ANOVA test, post hoc Bonferroni test

Discussion

No significant differences were found in anterior segment measurements obtained by the Sirius topography device between amblyopic and fellow or healthy control eyes. To our knowledge, this is the first study that compared the differences in the anterior segment parameters among the eyes of adults with anisohypermetropic amblyopia, fellow eyes and controls using the Sirius topography device.

Cass et al. (13) investigated ocular parameters and interocular differences between amblyopic and fellow non-amblyopic eyes in amblyopic children. They compared corneal curvature with keratometry and anterior chamber depth with A-scan ultrasound between amblyopic and fellow eyes. They reported no significant differences in corneal curvature or ACD between amblyopic and fellow eyes. A study by Wang et al. (11), using the Pentacam Scheimpflug imaging, reported no differences in anterior segment parameters between amblyopic and fellow eyes in children with hyperopic anisometropic amblyopia. Another study, including a third emmetropic normal group reported no difference in anterior segment parameters in children (12). The authors additionally evaluated pupil diameter and found no difference among the three groups. Similar to that study we had three groups in case the fellow eye of the amblyopic adult may also be abnormal. Our results were compatible with the previous studies. We found no

Volume 57 Issue 3, September 2018 / Cilt 57 Sayı 3, Eylül 2018

significant difference both in anterior segment parameters and pupil diameter in adults with anisohypermetropic amblyopia.

Contrary to the previous studies mentioned, Demircan et al. (15) found significant differences in mean BCVA, SE, mean anterior corneal curvature, ACD, and AL between amblyopic and fellow eyes, while finding no significant difference in corneal thickness using IOL Master and Pentacam Scheimpflug imaging. Cankurtaran et al. (14) also reported difference in mean keratometry and CCT values between hyperopic and fellow eyes of the patients with anisometropia without amblyopia using the LenStar LS-900 device.

Palamar et al. (16) reported ACD, AL and mean keratometry values measured by Pentacam, were statistically different between hyperopic anisometropic and fellow eyes although they did not observe significant differences for the rest of the measured parameters. The mean difference for AL was 0.9 mm and for ACD was 0.03 mm.

Anisometropia is predominantly axial in nature and it might be expected that lesser ACD associates with shorter AL. The results in the literature were contradictory. In our study we found about 2.2 D difference in the mean spherical equivalent value between amblyopic and fellow eyes, and the mean axial length was shorter about 1.2 mm in

amblyopic eye than fellow eyes. Although the mean ACD was 0.01 mm lower in amblyopic eye the difference was not significant.

Topical administration of cyclopentolate hydrochloride 1% is commonly used, especially in pediatric ophthalmologic examinations, to obtain transitory cycloplegia and mydriasis. Earlier studies evaluated the effects of cyclopentolate hydrochloride 1% on anterior segment in children and young adults using the Pentacam (18,19). In study by Arıcı et al. (18), the cycloplegic effect of 1% cyclopentolate increased ACD and ACV, and decreased anterior chamber angle (ACA) values in anterior segment parameters, due to the backward movement and decreased thickness of the crystalline lens. Palamar et al. (19) found that cyclopentolate hydrochloride 1% instillation causes statistically significant increase in ACD and ACV and decrease in CCT, compared with precycloplegia measurements. Changes in ACA values were not statistically significant. Given these effects of cycloplegia on such parameters, this study compared all three groups both under cycloplegic and non-cycloplegic conditions. There

were no differences in anterior segment parameters between amblyopic and fellow or healthy eyes under both cycloplegic and non-cycloplegic conditions in our study.

The limitations of this study include its small sample size. Moreover, we did not include patients with other forms of amblyopia, specifically strabismic, form deprivation, or any multifactorial amblyopia.

Conclusion

In our study, we found no significant effect of anisometropia on anterior chamber measurements with the Sirius topography device. Larger series of amblyopia with different etiologies may better clarify the relationship between human emmetropisation and anisometropia.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

References

1. Noorden GK. Mechanisms of amblyopia. *Adv Ophthalmol* 1977;34(2):93-115.
2. Cole RB. The problem of unilateral amblyopia: a preliminary study of 10,000 National Health patients. *Br Med J* 1959;1(5116):202-6.
3. Attebo K, Mitchell P, Cumming R, Smith W, Jolly N, Sparkes R. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology* 1998;105(1):154-9.
4. Wang Y, Liang YB, Sun LP, et al. Prevalence and causes of amblyopia in a rural adult population of Chinese the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2011;118(2):279-83.
5. Rabin J, Van Sluyters RC, Malach R. Emmetropization: A vision-dependent phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20(4):561-4.
6. Pineles SL, Demer JL. Bilateral abnormalities of optic nerve size and eye shape in unilateral amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):551-7.
7. Barnes GR, Li X, Thompson B, Singh KD, Dumoulin SO, Hess RF. Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1432-8.
8. Soyugelen G, Onursever N, Bostancı- Ceran B, Can İ. Strabismik ve anizometropik ambliyop olgularda makula kalınlığı ve retina sinir lifi tabakasının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2011;41(5):318-24.
9. Sefi Yurdakul N, Coşar A, Koç F. Strabismik ve anizohipermetropik ambliyopi olgularında retina sinir lifi tabakası ve makula kalınlığı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2014;23(4):201-6.
10. Repka MX, Kraker RT, Tamkins SM, Suh DW, Sala NA, Beck RW. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):143-7.
11. Wang BZ, Taranath D. A comparison between the amblyopic eye and normal fellow eye ocular architecture in children with hyperopic anisometropic amblyopia. *J AAPOS* 2012;16(5):428-30.
12. Yuksel N, Yuksel E, Ozer MD. Evaluation of anterior segment parameters using the Pentacam in hyperopic anisometropic amblyopic and normal eyes. *J AAPOS* 2014;18(3):248-50.
13. Cass K, Tromans C. A biometric investigation of ocular components in amblyopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(5):429-40.
14. Cankurtaran V, Tekin K, Simsek M, Elgin U, Yılmazbaş P. Interocular comparison of anterior and posterior segment findings and laterality in hyperopic anisometropia. *Eye Contact Lens* 2016;44(1):29-34.
15. Demircan S, Gokce G, Yuvaci I, Atas M, Baskan B, Zarsarsiz G. The assessment of anterior and posterior ocular structures in hyperopic anisometropic amblyopia. *Med Sci Monit* 2015;21:1181-8.
16. Palamar M, Degirmenci C, Biler ED, Egrilmez S, Uretmen O, Yagci A. Evaluation of the anatomic and refractive differences in hyperopic anisometropia. *Int Ophthalmol* 2016;36(6):881-6.
17. Milla M, Pinero DP, Amparo F, Alio JL. Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography-based system: Intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(2):310-6.
18. Arıcı C, Turk A, Ceylan OM, Kola M, Hurmeric V. Effects of 1% cyclopentolate hydrochloride on anterior segment parameters obtained with Pentacam in young adults. *Arq Bras Oftalmol* 2014;77(4):228-32.
19. Palamar M, Egrilmez S, Uretmen O, Yagci A, Kose S. Influences of cyclopentolate hydrochloride on anterior segment parameters with Pentacam in children. *Acta Ophthalmol* 2011;89(5):461-5.

İnkarsere insizyonel herni kesesi içerisinde perforate apandisit**Perforated appendicitis in incarcerated incisional hernia sac**

Mehmet Üstün

Halit Batuhan Demir

Bengi Balcı Çetindağ

Levent Uğurlu

Tayfun Kaya

Cengiz Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Apendiks vermiform, nadir olarak karın duvarı fıtıkları içerisinde yer alabilmektedir. Akut karın tablosunun ek sık sebebi olan akut apandisit, bu herni keseleri içinde de görülebilmektedir. İnkarsere insizyonel herni kesesi içerisinde perforate apandisit saptanan bir hastaya, apendektomi ve anatomik onarım uyguladık. İnkarsere karın duvarı fıtıkları içerisinde inflame apendiks nadir de olsa görülebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Perforate apandisit, vermiform apendiks, abdominal herni.

Abstract

Appendix vermiformis is rarely found in the abdominal wall hernias. Acute appendicitis, an additional frequent cause of the acute abdomen, can also occur in these hernia sacs. We performed appendectomy and anatomical repair to a patient who had perforated appendicitis in incarcerated incisional hernia sac. Rarely, inflamed appendix can occur in incarcerated abdominal wall hernias.

Keywords: Perforated appendicitis, vermiform appendix, abdominal hernia.

Giriş

Apendiks vermiform, nadir de olsa inguinal, obturatuvar, umbilikal, insizyonel herni gibi karın duvarı fıtıkları içerisinde yer alabilmektedir (1-3). İnguinal herni kesesi içerisinde yer alırsa Amyand herni, femoral herni kesesi içerisinde yer alırsa Garengoot herni şeklinde özel olarak isimlendirilir (1,4). Akut apandisit akut karın tablosunun en sık nedeni olmasının yanında, ender olarak apendiks vermiformun karın duvarı fıtıkları içerisinde yer aldığı durumlarda gelişebilmektedir. Biz, bu olgu sunumunda inkarsere insizyonel herni kesesi içerisinde perforate apandisit saptanan bir olguyu literatürler eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

On beş yıl önce nefrolitiazis tanısı nedeniyle sağ lumbotomi insizyon ile sağ nefrektomi uygulanmış 51 yaşındaki erkek hasta, son 2 gündür var olan, sağ lumbotomi insizyon hattında lokalize ağrı ve kızarıklık yakınması ile acil servise başvuruyor. Yapılan fizik muayenesinde, sağ lumbotomi insizyon skarı bulunan bölgesinde insizyonel hernisi olduğu görüldü.

Bu bölgede cilt üzerinde kızarıklık, ısı artışı ve palpasyonda yaygın hassasiyet saptandı. Laboratuvar değerlerine bakıldığında lökosit değerinde belirgin artış olduğu görüldü (lökosit: 17.200 hücre/ μ L). Hastanın yapılan yumuşak doku ultrasonografisinde herni kesesi içerisinde barsak ansları ve çevresinde serbest sıvı saptandı. Hasta inkarsere insizyonel herni tanısıyla acil operasyona alındı.

Operasyonda, herni kesesi açıldıktan sonra ilk olarak püye ile karşılaşıldı. Herni kesesi içerisinde çekum ve terminal ileumun yer aldığı, beslenmelerinin kısmi bozuk olduğu ama nekroz gelişmediği gözlemlendi. Barsak ansları redükte edilince, beslenmesi kısmi olarak bozulmuş olan ansların beslenmesinin normale

Yazışma Adresi: Mehmet Üstün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi İzmir-Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 08.08.2017 Kabul Tarihi: 19.09.2017

döndüğü görüldü. Redüksiyon sonrası iri, inflame ve mezenterik tarafında yaklaşık 0.5 cm'lik perforasyon alanı bulunan apendiks saptandı (Şekil-1). Hastaya apendektomi ve greftsiz anatomik insizyonel herni onarımı uygulandı. Beş gün boyunca intravenöz seftriakson + metronidazol içeren kombine antibiyoterapi uygulandı. Servis izleminde cerrahi alan enfeksiyonu dahil herhangi bir sorun yaşanmadı ve postoperatif 6. günde dreni çekilerek şifa ile taburcu edildi. Operasyon esnasında gönderilen apendektomi materyalinin patoloji sonucu, "9.5x6x3 cm boyutlarda, üzerinde yağ doku ve fibrin örtüleri bulunan perfore görünümünde apendiks materyali" şeklinde rapor edildi. Hasta çıkarıldıktan sonra yapılan poliklinik kontrollerinde cerrahi alan enfeksiyonu ya da nüks saptanmadı.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1. İnflame ve mezenterik tarafında yaklaşık 0.5 cm'lik perforasyon bulunan apendiks.

Tartışma

İnsizyonel herniler, abdominal cerrahi sonrası görülen en sık komplikasyonlardan biridir ve abdominal cerrahi sonrası görülme oranı %10-25 arasındadır (5). İnsizyonel herni kesesi içerisinde normal apendiks görülmesi oldukça ender rastlanan bir durumdur. Normal akut apandisit tablosundan farklı olarak herni kesesi içerisindeki apandisitte, etiyolojide ekstralüminal bası sorumludur. Dar fıtık boynu, fıtık kesesi içerisinde oluşan yapışıklıklar, apendiksin kanlanması bozarak inflamasyona ve bakteriyel kolonizasyon artışına neden olarak apandisit gelişimine yol açabilir (3).

Apendiksin herni kesesi içerisinde olmasına bağlı olarak klasik akut apandisit semptomlarının

görülmemesi, hernial apandisit operasyon öncesi tanısını koymayı zorlaştırmaktadır (3). Hastanın mevcut klinik tablosu, fizik muayene bulguları ve buna bağlı olarak planlanacak cerrahi sürece göre ileri görüntüleme tetkiki istenebilir. Olgumuzda görüntüleme yöntemi olarak uygulanan yumuşak doku ultrasonografide apandisit lehine bir bulgu saptanmadı. Hasta inkarsere insizyonel herni tanısıyla operasyona alındı.

İnsizyonel herni kesesi içerisinde akut apandisit tablosu çok ender görülen bir klinik tablo olduğu için bu durum ile ilgili klinik deneyimler ve yaklaşımlar daha sık görülen Amyand herni tedavi yaklaşımları baz alınarak yapılmaktadır (3). Amyand hernilerde tedavi yaklaşımı apendiksin durumuna göre farklılık göstermektedir. 2007 yılında Lasanoff ve Basson (6) bu ender görülen klinik tablo ile ilgili bir sınıflandırma yapmışlardır. Bu sınıflamaya göre apendiksin normal olduğu durumlarda erken yaş grubu hastalar dışında apendektomi önerilmemektedir. İlerleyen dönemlerde apandisit insidansının yüksek olmasından dolayı erken yaş grubu hastalara apendektomi önerilmektedir. Öte yandan apendiksin normal olduğu durumlarda profilaktik olarak apendektomi uygulanması halen tartışmalıdır (7). Apendiksin inflamasyon durumuna bakılmaksızın her Amyand herni olgusuna apendektomi yapılması gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur (8,9). Profilaktik apendektomiye savunan görüşe göre operasyon sahasını kontamine etmeden yapılacak dikkatli bir apendektominin morbidite, mortalite, gelecekte oluşabilecek akut apandisit ve buna bağlı anestezi riskini azaltacağı yönündedir (6). Apendiksin inflame ya da perfore olduğu ve apendektomi uygulanan olgularda olası enfeksiyon ve fistül riskinden dolayı prostetik materyal kullanılmaması önerilmektedir (6). Olgumuzda da perfore apandisit tablosu ile karşı karşıya olduğumuz için apendektomiye takiben anatomik onarım uygulanmıştır. Losanoff ve Basson (6) sınıflaması ile Amyand herni tedavisinde bir standardizasyon başlamasına karşın, halen onaylanması için daha çok prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

İnkarsere herni kesesi içerisinde nadir de olsa inflame apandisit ile karşılaşılabilir ve bu yüzden tedavi yaklaşımları hakkında bilgi sahibi olunması gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Feitosa Cavalcante J, Melo Teixeira Batista H, Cavalcante Pita Neto I, et al. Amyand's hernia with appendicitis: A case report and integrative review. *Case Rep Surg* 2015;2015:941039.
2. Alvite Canosa M, Alonso Fernández L, López García S, et al. Acute appendicitis in an incarcerated umbilical hernia. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(6):378-9.
3. Sugrue C, Hogan A, Robertson I, Mahmood A, Khan WH, Barry K. Incisional hernia appendicitis: A report of two unique cases and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2013;4(3):256-8.
4. Akopian G, Alexander M. De Garengeot hernia: Appendicitis within a femoral hernia. *Am Surg* 2005;(6):71:526-7.
5. Muller-Riemenschneider F, Roll S, Friedrich M, et al. Medical effectiveness and safety of conventional compared to laparoscopic incisional hernia repair: A systematic review. *Surg Endosc* 2007;21(12):2127-36.
6. Losanoff JE, Basson MD. Amyand hernia: A classification to improve management. *Hernia* 2008;12(3):325-6.
7. Benavides de la Rosa DF, López de Cenarruzabeitia Í, Moreno Racionero F, Merino Peñacoba LM, Beltrán de Heredia J. Case report: Amyand's hernia, diagnosis to consider in a routine procedure. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(11):708-9.
8. Hutchinson R. Amyand's hernia. *J R Soc Med* 1993;86(2):104-5.
9. Ofili OP. Simultaneous appendectomy and inguinal herniorrhaphy could be beneficial. *Ethiop Med J*. 1991;29 (1):37-8.
10. Morales-Cárdenas A, Ploneda-Valencia CF, Sainz-Escárrega VH, et al. Amyand hernia: Case report and review of the literature. *Ann Med Surg* 2015;4(2):113-5.

Granümatöz polianjiit; hastalık aktivasyonu mu, enfeksiyon mu?

Granulomatosis with polyangiitis; activation or infection?

Mete Kara¹ Özün Bayındır¹ Figen Yargucu Zihni¹ Gonca Karabulut¹
Selen Bayraktaroğlu² Hayriye Koçanaoğulları¹ Neşe Çelebisoy³ Fahrettin Öksel¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Granümatöz polianjiit birçok sistemi tutan, hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Tedavi stratejileri hastalığı iyileştirdiği gibi enfeksiyonlara yatkınlığı da arttırmaktadır. Enfeksiyonlar tanının ilk yılındaki en önemli ölüm nedenidir. Hastalığın seyrinde görülebilen enfeksiyonlar hastalık aktivasyonu ile ayırıcı tanıda her zaman düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda klinik seyir, laboratuvar tetkikleri, patolojik incelemeler ve radyolojik görüntülemeler yardımcı olmaktadır. Granümatöz polianjiit tanısı ile izlediğimiz olgumuzda hastalık aktivasyonu ile karışabilecek enfeksiyonlara dikkat çekmeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: Polianjiitli granümatozis, enfeksiyon, immünsüpresif ajanlar.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is a life-threatening disease that affects many systems. Treatment strategies improve the disease but also increase the susceptibility to infections. Infections are the most important cause of death within the first year of diagnosis. The infections that can be seen in the course of the disease should always be considered in the differential diagnosis with disease activation. Clinical course, laboratory examinations, pathological examinations and radiological imaging are helpful in differential diagnosis. With the diagnosis of granulomatous polyangiitis in our case, we tried to draw attention to infections that could be confused with disease activation.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, infection, immunosuppressive agents.

Giriş

Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit (AAV) hayatı tehdit edici, yılda 10-20 vaka görülen son derecede nadir bir hastalıktır (1). Önceleri 1.5 yıldan sonraki sağ kalım %20 iken; tedavi ile son birkaç dekattır 10 yıllık sağ kalım %75'e yükseltmiştir (2,3). Bu artışı sağlayan immünsüpresif tedavilere bağlı olarak enfeksiyon riski artmıştır. Gözlemsel çalışmalarda, AAV tanılı hastaların %20-60'ında önemli enfeksiyonlar gelişmektedir (4,5). Tanıdan sonraki ilk yıl içinde ölümlerin en önemli nedenini enfeksiyonlar oluşturmaktadır (6). Hastalık aktivitesine ve immünsüpresif tedaviye göre enfeksiyon gelişme riski artmaktadır (7).

AAV tanılı hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlar takip ve tedavi sürecini etkilemektedir (8). Aynı zamanda hastalık aktivasyonu ve fırsatçı enfeksiyonların benzer klinik bulguları olması nedeni ile ayırım zor olmaktadır.

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında kadın hasta, 1 yıl önce başlayan sol kulak ağrısı, kulakta akıntı, sol yüz yarısında hissizlik şikâyetleri ile Şubat 2016'da Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine başvurmuş. KBB kliniğine yatırılarak tetkik edilen hastada malign eksternal otit, sol periferik fasiyal paralizi, sol iletim tipi işitme kaybı saptanmış. Laboratuvar testleri; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 105 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 6.09 mg/dL dışında olağan saptanmış. Sol kulağına ventilasyon tüpü yerleştirilerek taburcu edilmiş.

Yazışma Adresi: Mete Kara

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi:16.05.2017 Kabul Tarihi: 12.09.2017

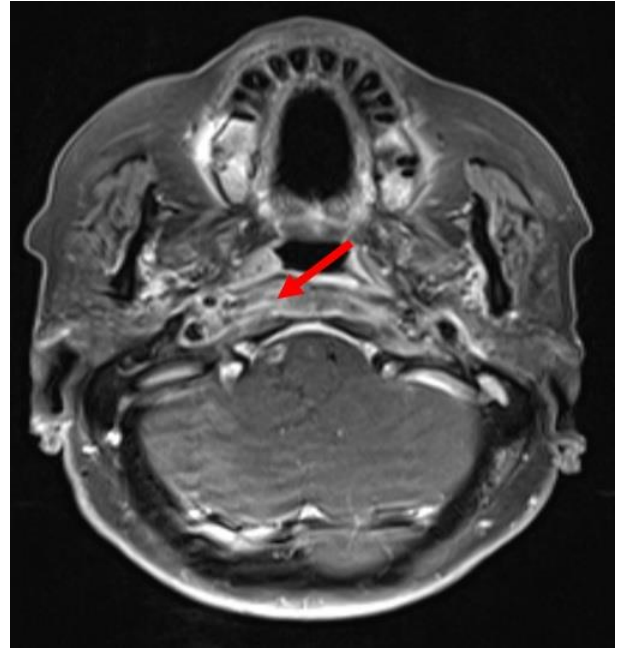
Nisan 2016'da öksürük yakınması üzerine çekilen akciğer grafisinde, sağda santral kitleyle uyumlu görünüm izlenmiş. Pnömoni düşünülerek ampirik olarak başlanan ampicilin-sulbaktam antibiyoterapisinden fayda görmemiş. Toraksa yönelik çekilen bilgisayarlı tomografik anjiyografide sağ akciğerde en geniş boyutları 7.7x7x5.5 cm ölçülen, nekrotik iç yapıda lezyon saptanmış. Ultrason eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan doku örneğinin patolojisi benign olarak değerlendirilmiş ve alınan doku örneğinin bakteriyoloji kültüründe üreme olmamış. Bronkoskopide endobronşiyal lezyon izlenmemiş. Bronkoskopide alınan aspirasyon örneklerinin patolojisi benign saptanmış ve örneklerin kültürlerinde üreme olmamış. İmmün serolojisinde bakılan anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) testlerinden sitoplazmik anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (c-ANCA):1/40, proteinaz III anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (PR 3-ANCA) :3+, anti-PR3:78 RU/mL (<20 RU/mL) saptanmış. Tekrarlanan maksillofasiyal bilgisayarlı tomografide (BT) maksiller ve sfenoid sinüzit bulguları, nazal mukozaya ve konkalarda ülserasyon ve kontrastlanmalar raporlanmıştır. Toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonun nekrotizan vaskülit ile uyumlu olabileceği belirtilmiştir. Spot idrarda 950 mg/g proteinüri nedeniyle yapılan böbrek biyopsisinde fokal segmental nekrotizan/sklerotik glomerülonerit (FSGS) saptanmıştır. Bu sonuçlarla kliniğimize danışılan hasta, tekrarlayan ve tedaviden fayda görmeyen üst solunum yolu bulguları, akciğerde nekrotik kitle, proteinüri nedeni ile yapılan böbrek biyopsisinde FSGS saptanması ve immün serolojisinde c-ANCA ve PR-3 ANCA pozitiflikleri olması nedeni ile granülomatöz polianjit tanısı ile kliniğimize yatırıldı.

Kliniğimize yatışında bakılan kan tetkiklerinde lökosit: $12.08 \times 10^3/\mu\text{L}$, kronik hastalık anemisi ile uyumlu olarak hemoglobin (Hb): 9.8 g/dL, trombosit: $514 \times 10^3/\mu\text{L}$, AST: 14 U/L, ALT: 11 U/L, kreatinin: 0.41 mg/dL, üre: 29 mg/dL, total protein: 7.6 g/dL, albümin: 3.6 g/dL, ESH: 102, CRP: 6.71 mg/dL, prokalsitonin: 0.07 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde anormallik yoktu. Serolojik testlerinde HbsAg (kalitatif): negatif, anti-HCV ve anti-HIV negatif, anti-Hbs: 306.29 mIU/mL saptandı. Hastaya beş gün süreyle 1 g/gün *pulse* metilprednizolon uygulandı, 48 mg/gün dozunda tedavisi idame edildi. 1 g siklofosfamid verildi. Trimetoprim sulfometaksazol profilaksisi başlanıp, diğer tedavi randevuları düzenlenerek taburcu edildi.

Mayıs-Temmuz 2016 arasında 3 g siklofosfamid verildi. Son doz siklofosfamiden 15 gün sonra kulak arkası ve inguinal bölgede derin, ülser, yer yer üzeri

beyaz membran ile kaplı lezyonlar saptandı. Lökopeni de gelişen hasta, aktivasyon ve/veya enfeksiyon kuşkusu ile yatırıldı. Lezyon biyopsi materyallerinin kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* saptandı. Doku biyopsisi "pyoderma gangrenozum" ön tanısını destekler şekilde raporlandı. *Pseudomonas* sepsisine sekonder geliştiği düşünüldü. 2 hafta boyunca meropenem 3 g/gün antibiyoterapisi sonrası lezyonları geriledi. Total proteini 6.7 g/dL, albümin 3.7 g/dL, globülin 3 g/dL, immün globulin (Ig) G: 952 mg/dL, IgA: 162 m/dL, IgM: 142 m/dL olarak normal saptanan hastaya siklofosfamid sonrası enfeksiyon gelişmesi nedeni ile rituksimab 375 mg/m²/hafta tedavisinin başlanması planlandı.

Ekim 2016'da 3 doz rituksimab alan hastada; yutma güçlüğü, bilateral fasiyal paralizisi, yüzü de içine alan sağ hemi-hipoestezi gelişti. Kontrastlı nazofarinks MRG tetkikinde prevertebral alanda ve sağ parafarengeal alanda komşu klivus ve petröz apeks düzeyinde granülomatöz polianjit hastalığının tutulumunu destekler nitelikte sinyal değişiklikleri ve kontrast tutulumu izlendi (Şekil-1).



Şekil-1. Postkontrast T1A aksiyel nazofarinks MRG görüntüde prevertebral kaslarda kontrast tutulumu ve sağ parafarengeal yağlı alanda obliterasyon ve kontrast tutulumu izlenmekte (ok).

Olası kafa tabanı osteomyeliti açısından kemik sintigrafisi çekildi. İskelet sisteminde radyofarmasötik dağılım normal sınırlarda saptanmış olup, osteomyelit lehine bulgu izlenmedi. KBB konseyinde de değerlendirilen hastaya tanı netleşmesi açısından nazofaringeal biyopsi yapılması kararı alındı.

Nazofarinks biyopsisinde vaskülitik veya granülatöz lezyon saptanmadı. Leptomeningial tutulumla yönelik gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri normal saptandı.

Hastaya olası enfeksiyöz nedenler için meropenem 3x2 g/gün, linezolid 1200 mg/gün başlandı. 14 günlük antibiyoterapiden yanıt alınamaması, bakılan kan, idrar, balgam ve BOS kültürlerinde üreme olmaması ve görüntüleme tetkiklerinde granülatöz polianjiit aktivasyonu ile uyumlu olabilecek sinyal değişiklikleri bulunması nedeni ile nörolojik bulgular vaskülit ile ilişkilendirildi. Hasta 5 seans plazmafereze alındı. Hastaya 5 gün 1000 mg/gün metilprednizolon uygulandı. Genel durumu düzelen, CRP yüksekliği (9.99 mg/dL) dışında laboratuvarı normal olan, kontrol akciğer grafisinde kitlesi regrese olan hasta taburcu edildi.

On gün sonra baş ağrısı ve senkop nedeni ile başvurdu. Kranial BT'de progresse hidrosefali bulguları, batın BT'de pararenal dokuda inflamasyon saptandı. Granülatöz polianjiit atağı ve sepsis düşünülerek yatırıldı. Yatışında bakılan laboratuvar testlerinde lökosit: $14.75 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb:10.6 g/dL, trombosit: $385 \times 10^3/\mu\text{L}$, AST: 6 U/L, ALT: 12 U/L, üre: 47 mg/dL, kreatinin: 1.01 mg/dL, total protein: 5.3 g/dL, albümin: 2.7 g/dL, globülin: 2.6 g/dL, ESH: 100 mm/saat, CRP:23.77 mg/dL, prokalsitonin:1.17 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Beş seans plazmaferez ve 5 gün süre ile 400 mg/kg/gün intravenöz immungobulin (IVIG) uygulandı.

Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, ense sertliği nedeniyle yapılan kranial MRG'de bilateral lateral ventrikül posteriorunda difüzyon kısıtlılığı ve seviyelenme gösteren enfekte materyale ait görünüm saptandı. BOS'ta direkt bakıda >1000 lökosit, protein 198 g/dL, glukoz 45 mg/dL bulundu. BOS'ta ve kanda bakılan sitomegalovirüs deoksiribo nükleik asit (CMV-DNA) pozitifliği (CMV DNA PCR ile 7400). CMV enfeksiyonuna yönelik gansiklovir başlandı. Kan ve idrar kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa*, katater ucunda maya üredi. Hastaya 3x2 g/gün meropenem, 1200 mg/gün linezolid, 400 mg/gün flukonazol, 800 mg/gün gansiklovir verildi. İzlemede trombositopeni gelişen hastanın linezolid tedavisi daptomisin (500 mg/gün) ile değiştirildi. Hemodinamisi bozulan hastaya destek tedavi uygulandı. Genel durumu bozulan hasta yatışının 14. gününde sepsise bağlı ex oldu.

Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Granülatöz polianjiit yaşamı tehdit edici ciddi bir hastalıktır. Klinik seyrinde üst hava yolları ve akciğerin

nekrotizan granülatöz lezyonları, genellikle fokal segmental nekrotizan glomerülofrit ve diğer organ patolojilerine de neden olan yaygın bir vaskülit ile karakterizedir (9). İmmünsüpresif tedavi ile prognoz iyileşme göstermiştir, fakat tedavi ile ilişkili komorbiditeler endişe olarak kalmaya devam etmektedir (6). Granülatöz polianjiit tanılı hastanın izleminde hastalığın doğasına veya tedaviye bağlı olarak enfeksiyon riski artmaktadır (7).

Olgumuzda siklofosamid tedavisi sonrası cildinde döküntüler ve lökopeni gelişmiştir. Döküntülerin hastalığa bağlı ya da enfeksiyona sekonder olup olmadığı klinik bulgular ile net olarak anlaşılamamıştır. Döküntülerden alınan biyopsi materyallerinin kültüründe *pseudomonas aeruginosa* saptanmıştır ve enfeksiyona yönelik tedavi uygulanmıştır. Antibiyoterapi sonrası döküntülerinde gerileme olan ve kliniğinde düzelmeye görülen hastada ön planda enfeksiyona bağlı bu klinik tablonun geliştiği düşünülmüştür.

AAV'de akut faz yanıtı yükseklikleri ve ateş hastalık aktivasyonlarında, enfeksiyonlarda ve eşlik edebilen malignitelere görülebilmektedir. Bizim olgumuzda da başlangıçtan ex olana kadar akut faz yanıtları yüksek saptanmış olup, klinik olarak bunların ayrımının yapılabilmesi zorlaşmaktadır. Hastalık aktivasyonu, enfeksiyon ve malignite ayrımı için pozitron emisyon tomografisi (PET) ve BT birleşimi ile ayrım yapabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber klinik uygulaması çok kolay değildir (7).

İzlemede gelişen nörolojik bulgular nedeniyle çekilen kranial MRG'de leptomeningeal tutulum düşündürecek sinyal değişiklikleri saptanmıştır. İlk olarak enfeksiyon ekarte edilemediği için buna yönelik ampirik anitbiyoterapi verilmiştir. Hastanın kliniğinde belirgin iyileşme olmaması üzerine hastalık aktivasyonu düşünülerek immünsüpresif tedavi başlanmış ve klinik olarak düzelmeye görülmüştür.

Enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri; indüksiyon tedavisinin agresifliği, steroidlere kümülatif maruz kalma, diyalize bağımlılık gösteren böbrek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte yaşlılıktır. Akciğer tutulumu olan granülatöz polianjiitli hastalarda büyük kaviteler de mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlayan kritik bir durumdur (8,10).

Olgumuzun 15 yıldır kontrol altında olan esansiyel hipertansiyonu ve 15 yıldır oral anti diyabetiklerle regüle olan tip 2 diabetes mellitusu dışında ek hastalığı yoktu ve renal fonksiyonları normaldi. Beş gün 1 g pulse steroid tedavisi alıp indüksiyon tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra enfeksiyon nedeni ile uzun süre kliniğimizde yatarak izlendi. Antibiyoterapi ve IVIG tedavileri enfeksiyon için verildi. BOS'ta ve

kanda saptanan CMV'e, kan ve idrar kültürlerinde üreyen *pseudomonas aeruginosa*'ya ve katater ucunda üreyen mayaya bağlı gelişen sepsis nedeniyle ex oldu.

AAV'de tanıdan sonraki ilk yılda ölümün en sık nedeni enfeksiyonlardır (6). AAV tanılı hastaların %20-60'da enfeksiyon görülmektedir (4,5). Çalışmalarda enfeksiyonların tespiti için standardizasyon olmadığı için farklı sonuçlar bildirilmektedir (8). Vasculitis Damage Index (VDI) AAV'li hastalarda enfeksiyonları değerlendirirken, başlangıçta olan yüksek değerler veya zamanla değerlerin fazla olması önemli olabilmektedir. Bizim olgumuzda başlangıçta ve takipte VDI hesaplanmamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalarda bazal VDI veya VDI'nın zaman içindeki

değişimlerinin potansiyel korelasyonlarını gözlemleyen analizler yapılmamıştır (8).

Sonuç olarak, granülomatöz polianjiit tanılı hastalarda enfeksiyon her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın seyrinde aktivasyon ya da enfeksiyon ayırımında; laboratuvar yöntemleri, radyolojik incelemeler, patolojik örneklemeler yardımcı olabilmekle beraber her zaman kesin ayırım yapılamamaktadır. Bu olguyu sunmaktaki amacımız da buna dikkat çekmektir. Sistemik vaskülit tedavisindeki enfeksiyonlar hakkında bilgi birikimi devam etmektedir. Tedavi stratejilerindeki değişikliğe rağmen enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir husustur.

Kaynaklar

1. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):447-61.
2. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2(5091):265-70.
3. Schonermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(1):25-36.
4. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):257-66.
5. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64(11):3770-8.
6. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488-94.
7. Fray EC, Hess S, Gerke O, Lastrup H. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography combined with computed tomography can reliably rule-out infection and cancer in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis suspected of disease relapse. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7613.
8. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015;45(3):346-68.
9. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: Analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):658-63.
10. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, Savage CO, Harper L. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):36-46.

Primary carcinoid tumor of the testis: A rare case

Testisin karsinoid tümörü: Nadir bir olgu

Gülruh Büberal¹ Banu Sarsik² Adnan Şimşir³ Sadık Tamsel⁴ Sait Şen²

¹İzmir Alsancak Nevvar Salih İşgören State Hospital, Clinic of Pathology, İzmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, İzmir, Turkey

³Ege University, Department of Urology, İzmir, Turkey

⁴Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İzmir, Turkey

Abstract

Neuroendocrine tumors most commonly occur in the gastrointestinal tract, lungs and pancreas. Primary testicular neuroendocrine tumors are rare, constituting 0.23% of all testicular tumors. A 35-year-old man presented to urology department with a painless left scrotal mass. He had no history of trauma. Scrotal Doppler ultrasonography revealed a 2x1.5 cm, well-circumscribed, solid lesion. Tumor marker levels were normal and staging computed tomography demonstrated no evidence of metastasis. The patient subsequently underwent left radical orchiectomy. The orchiectomy material, grossly showed a 1.4x1.2 cm, well-circumscribed, yellow, solid mass. On histopathologic examination, primary testicular carcinoid tumors cannot be distinguished from well-differentiated neuroendocrine carcinoma. The diagnosis of a primary testicular carcinoid tumor was made after ruling out an extratesticular neuroendocrine tumor using clinical and radiological data. This rare case is presented with clinical, morphological and immunohistochemical features.

Keywords: Testis, carcinoid tumor, neuroendocrine tumors.

Öz

Nöroendokrin tümörler, sıklıkla gastrointestinal sistem, akciğer ve pankreas gibi organlarda görülmektedir. Primer testiküler nöroendokrin tümörler son derece nadir olup, tüm testis tümörlerinin %0.23'ünü oluşturur. 35 yaşındaki hasta, sol skrotumda ağrısız şişlik şikayeti ile üroloji kliniğine başvurdu. Hastada travma hikayesi bulunmamaktaydı. Skrotal Doppler ultrasonografisinde sol testis alt polde 2x1.5 cm boyutlarında düzgün sınırlı solid kitle izlendi. Tümör markerları ve bilgisayar tomografi taramaları normaldi ve hastada metastaz izlenmedi. Hastaya sol radikal orşiektomi uygulandı. Orşiektomi materyali, makroskopik olarak 1.4x1.2 cm boyutlarda düzgün sınırlı, sarı solid kitle olarak izlendi. Histopatolojik incelemede primer testiküler karsinoid tümör, iyi diferansiye nöroendokrin karsinomdan ayırt edilemedi. Primer testiküler karsinoid tümör tanısı, klinik ve radyolojik olarak ekstrapatiküler nöroendokrin tümör dışlanarak yapıldı. Bu nadir olgu, morfolojik ve immunhistokimyasal özellikleri ile sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Testis, karsinoid tümör, nöroendokrin tümörler.

Introduction

Neuroendocrine tumors (NETs) were first described by Langhans (1) in 1867. These tumors are usually seen in the gastrointestinal tract, lungs, and pancreas. Primary NETs rarely present in the testis, constituting 0.23% of all testicular tumors.

Simon et al. (2) reported the first primary testicular carcinoid tumor (TCT) in 1954, more than 60 cases of TCT have been reported, although it remains an uncommon disease (3).

In this report, we describe a rare case of a primary carcinoid tumor of the testis

Case report

A 35-year-old man with no trauma history presented to urology clinic with a painless left scrotal mass. He denied any weight loss, hematuria or systemic

Corresponding Author: Gülruh Büberal

İzmir Alsancak Nevvar Salih İşgören State Hospital, Clinic of Pathology, İzmir, Turkey

Received: 02.10.2017 Accepted: 15.11.2017

symptoms. Physical examination revealed that the scrotal mass was indurated. Serum lactate dehydrogenase (LDH), β -human chorionic hormone (β -HCG), and alpha-fetoprotein (AFP) levels were within the normal ranges. Scrotal Doppler ultrasonography revealed a 2.0 \times 1.5 cm, well-circumscribed, solid lesion. Computed tomography demonstrated no evidence of metastasis. The patient subsequently underwent left radical orchiectomy.

Grossly, the orchiectomy material showed a 1.4 \times 1.2 cm well-circumscribed, yellow solid mass. The tumor reached the tunica albuginea but did not invade it, nor did the tumor invade the rete testis or epididymis. On histopathologic examination, the tumor displayed features typical of a carcinoid tumor and the adjacent testicular parenchyma showed no germ cell neoplasia in -situ. The tumor cells were arranged in insular and nesting patterns. The cells had abundant granular, eosinophilic cytoplasm. The nuclei were round-to-oval-shaped with a "salt and pepper" chromatin pattern (Figure-1).

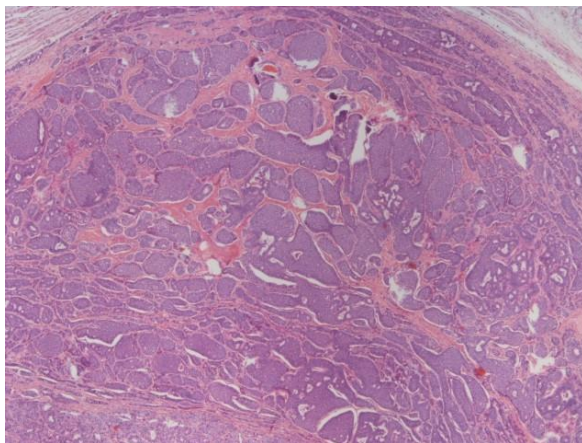


Figure-1. The nucleus is characterized by "salt and pepper" chromatin pattern without evidence of marked cytologic atypia or mitotic activity (H&E, \times 200).

One mitosis per 10 high-power fields (HPFs) were observed on phospho-histone H3 (pHH3) immunohistochemical staining. No teratomatous elements were identified. Immunostaining was positive for neuroendocrine markers (chromogranin, synaptophysin, and CD56), supporting the diagnosis of a carcinoid tumor. Immunohistochemistry showed negative staining for placental alkaline phosphatase, D2-40, SALL-4, CD30, OCT-4, AFP, SOX-2, inhibin α , and calretinin. The Ki67 proliferation index was 1%. As the patient had no NETs in other regions, the final diagnosis was a primary testicular carcinoid tumor.

Written informed consent was obtained from the patient for publishing the individual medical records.

Discussion

In 1907, a German pathologist named Oberndorfer explored the term carcinoid (karzinoide) to distinguish a group of tumors found in the small intestine (1). The first case of a primary TCT was reported by Simon et al. (3) in 1954. The histogenesis of neuroendocrine neoplasms of the testis remains unclear, although several hypotheses have been proposed. Abbosh et al. (4) suggested that TCTs typically occur in the background of a teratoma. They found that isochromosome 12p and 12p over-representations were present in both the carcinoid tumor cells and in the cells of the co-existing mature teratoma. Mai et al. (5) proposed that TCTs arise from Leydig cells, which may be new members of the diffuse neuroendocrine system. In addition, using immunohistochemical methods, Davidoff et al. (6) found neuronal and neuroendocrine cell substances in the cytoplasm of the interstitial Leydig cells of human testes. These findings support the hypothesis that both carcinoid tumor cells and Leydig cells may have the same cell origin in the primary TCT.

Tumor grade is used as the basis for prognostic classification systems, including those proposed by the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and the World Health Organization (WHO) (7,8). In 2010, the revised WHO classification of neuroendocrine neoplasm defined three tumor grades based on either the mitotic rate (mitoses per 10 HPFs) or the Ki67 index (%):

Grade 1 (NET G1): 2 mitoses/10 HPFs or Ki67 index $<$ 2%

Grade 2 (NET G2): 2-20 mitoses/10 HPFs or Ki67 index 3–20%

Grade 3 (NET G3): $>$ 20 mitoses/10 HPFs or Ki67 index $>$ 20%.

The term *carcinoid tumor* is used for NET G1.

In 2016, testis carcinoid tumors were identified as well-differentiated NETs, as part of the WHO classification for tumors of the urinary system and male genitalia. The cases may be pure primary neoplasm as well as with teratomas or epidermoid/dermoid cysts. Most primary TCTs have a benign clinical behavior, regardless of association with teratomas or epidermoid/dermoid cysts. However, lesions with the morphology of an atypical carcinoid can occasionally display metastatic spread. Atypical carcinoid tumors have either coagulative necrosis or increased mitotic

activity, with 2-10 mitoses per 10 HPFs. In a series of 29 cases, 1 of the 3 atypical carcinoid tumors had aggressive behavior, with a lymph node metastasis and a lung metastasis (9).

In this case study, the patient's tumor showed a mitotic rate of 1 mitosis per 10 HPFs by using phospho-histone H3 (pHH3) immunohistochemical stain and a ki67 proliferation index of 1%. There was no necrosis. So that pathological diagnosis was NET G1.

The most common presentation of a TCT is a painless testicular enlargement, followed by testicular pain and the presence of a hydrocele. Carcinoid syndrome occurs in 10-20% of all carcinoid tumors. No carcinoid syndrome was observed in this case.

Grossly, the tumors appear to be yellow/tan-colored and solid, with a firm, cut surface due to desmoplasia. The average tumor size is 4.6 cm (ranging from 1.0 cm to 9.5 cm). On histopathologic examination, there are insular, trabecular patterns of monotonous neoplastic cells, with abundant eosinophilic cytoplasm, round-to-oval nuclei, and a distinct nuclear membrane

displaying a "salt and pepper" chromatin pattern. The tumor shows positive immunostaining for chromogranin, synaptophysin, and CD56, and negative immunostaining for placental alkaline phosphatase, CD30, β -HCG, AFP, and epithelial membrane antigen. The Ki67 proliferation index is <1% in tumor cells.

Morphologically, primary TCTs cannot be distinguished from well-differentiated neuroendocrine carcinoma. The diagnosis of a primary TCT was made after ruling out extratesticular NET, using both clinical and radiology data. The treatment course decided was radical orchiectomy. While carcinoid tumors usually have an excellent prognosis, factors such as large tumor size, the presence of carcinoid syndrome, and distant metastases can worsen the prognosis (10).

The primary carcinoid tumor of the testis is a rare tumor, and this case will contribute to the literature. It should be excluded the metastasis of TCT, because the primary tumor is indistinguishable from the metastatic ones with the morphological and histological characteristics.

References

1. Langhans T. Ueber einen drusenpolyp im ileum. *Virchows Arch* 1867;38:559-60.
2. Simon HB, McDonald JR, Culp OS. Argentaffin tumor (carcinoid) occurring in a benign cystic teratoma of the testicle. *J Urol* 1954;72(5):892-4.
3. Lubana SS, Singh N, Chan HC, Heimann D. Primary neuroendocrine tumor (carcinoid tumor) of the testis: A case report with review of literature. *Am J Case Rep* 2015;31(16):328-32.
4. Abbosh PH, Zhang S, Maclennan GT, et al. Germ cell origin of testicular carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1393-6.
5. Mai K, Park P, Yazdi H, Carlier M. Leydig cell origin of testicular carcinoid tumor: immunohistochemical and electron microscopic evidence. *Histopathology* 2006;49(5):548-9.
6. Davidoff MS, Schulze W, Middendorff R, Holstein AF. The Leydig cell of the human testis--a new member of the diffuse neuroendocrine system. *Cell Tissue Res* 1993;271(3):429-39.
7. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395-401.
8. Bosman FT CF, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Geneva; WHO Press; 2010:102-107.
9. Wang WP, Guo C, Berney DM, et al. Primary carcinoid tumors of the testis: A clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(4):519-24.
10. Neely D, Gray S: Primary carcinoid tumour of the testis. *Ulster Med J* 2011;80(2):79-81.

Üçüncü trimesterde nadir görülen iniensefali olgusu: Literatür ve yönetim**A rare case of third trimester iniensephaly: Literature and management**

Sabahattin Anıl Arı Fırat Ökmen İsmet Hortu Ali Akdemir Ahmet Mete Ergenoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

İniensefali, boynun aşırı hiperekstansiyonu ve çeşitli seviyelerde vertebral defektlerle birlikte görülen nadir ve letal bir anomalidir. Nadiren doğan bebekler ise kısa sürede kaybedilirler. Literatürde çok az sayıda uzun dönem yaşayan iniensefali hastası olgu sunumları şeklinde yer almaktadır. Fetal seyirden dolayı ilk trimesterde tanı alan olgular için gebelik terminasyonu önerilmelidir. Bu yazıda takipleri olmayan ve geç tanı alan bir iniensefali olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İniensefali, nöral tüp defekti, prenatal ultrasonografi.

Abstract

Iniensephaly is a rare, lethal anomaly with spinal retroflexion and multiple defects. Fetuses with iniensephaly, birth uncommonly and die in a short time. In literature, there are few case reports about long live iniensephalic infants. Because of lethal course, termination should be offered. In this report, out of follow-up and late diagnosis case is presented.

Keywords: Iniensephaly, neural tube defect, prenatal ultrasonography.

Giriş

İniensefali, boynun aşırı hiperekstansiyonu ve çeşitli seviyelerde vertebral defektlerle birlikte görülen nadir ve letal bir anomalidir. Saint-Hilaire tarafından 1836 yılında tanımlanmış olup, sıklığı %0.001-0.01 arasındadır (1,2). Etiyopatogenezi ise bilinmemektedir. Üç temel özelliği şu şekilde sıralanabilir (3):

- Foramen magnumu da içine alan oksipital defekt,
- Tüm omurganın fetüsü yukarı bakışa zorlayan retrofleksiyonu,
- Vakaların yaklaşık %50'sini etkileyen ve değişik düzeylerde görülebilen açık spinal defektler.

Birçok otör bu nadir anomaliyi bir nöral tüp defekti olarak tanımlamaktadır. Yine ek olarak birçok temel kaynakta ise nöral tüp defektleri konu başlığı altında anlatılmaktadır. Oysaki bu hastalığın bir nöral tüp defekti değil bir gelişim arresti olduğunu vurgulayan yazarlar da vardır (4).

Bu görüşe göre iniensefali postmenstrüel üçüncü haftada gelişimin durması ve sonucunda servikal fizyolojik retrofleksiyonun persistansı olarak tarif edilir. Bağlantılı olarak nöronal gelişim de başarısızlığa uğrar. İniensefali olguları, olguya ensefalosel eşlik ediyorsa iniensefali *apertus*, ensefalosel eşlik etmiyorsa iniensefali *clausus* olarak adlandırılırlar. Hidrosefali, mikrosefali, ventriküler atrezi, holoprosensefali, polimikrogri, serebellar vermis atrezisi, anensefali, düşük kulak, yarık damak/dudak, kardiyak anomaliler, omfolosel, kordon anomalileri, diafragma hernisi, gastrointestinal defektler, renal malformasyonlar, üst ekstremitenin alta kıyasla göreceli büyük oluşu ile birlikte görülebilir (5).

Nadiren doğan bebekler ise kısa sürede kaybedilirler. Literatürde diğer iniensefali yeni doğanlarda olduğu gibi birkaç saat içinde kaybedilmeyen altı olgu yer almaktadır. Aytaç ve ark. (6), iki yaşındaki olgularını yedinci uzun dönem yaşayan iniensefali bebek olarak bildirmişlerdir. Literatürde genç erişkin döneme ulaşabilen vakalar mevcuttur. Bu vakalar anomalinin hafif formlardır ve düzeltici cerrahiler geçirmişlerdir (7).

Erken tanı ve gebeliğin terminasyonu en yakın zamanda planlanmalıdır.

Yazışma Adresi: Sabahattin Anıl Arı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 19.06.2017 Kabul Tarihi: 09.10.2017

Olgu Sunumu

Kırk yaşında, gravida 2 parite 1, sezaryen öyküsü olan ve son adet tarihine göre 33 hafta 0 gün gebe kliniğimize başvurdu. Takip altında olmayan hastanın ultrasono-grafisinde fetal başın aşırı hiperekstansiyonda, fetal kraniumda posterior fossanın geniş, fetal boynun silinmiş olduğu ve serebellar vermisin izlenmediği belirlendi. Fetusa ait kardiyak ve renal patolojik görünüm saptanmadı. Ayrıca fetal ayaklarda bilateral pes ekinovarus deformitesi izlendi (Şekil-1A,B). İleri gebelik haftası sebebiyle terminasyon seçeneği sunulamayan hastaya iniensefali ön tanısıyla takip önerildi. Hastanın öyküsünde bu gebeliği esnasında herhangi bir merkeze takibe gitmediği, ilk gebeliği ve doğumu ile ilgili herhangi bir problem olmadığı öğrenildi. Soy geçmişinde ise akraba evliliği veya genetik açıdan bilinen bir hastalığının olmadığı bilgisine ulaşıldı. Olgu bir hafta sonra su gelişi yakınmasıyla acil servise başvurdu. Değerlendirme sırasında ekstremitelerde gelişmiş; spontane, tekrarlayan geç deselerasyonları olan hasta acil sezaryen ile doğuma alındı. 1500 g canlı kız bebek doğurtuldu ve yeni doğan hekimleri tarafından canlandırma uygulandı. Yeni doğanın başının aşırı hiperekstansiyonda ve sırta yapışık olduğu izlendi. Ayaklarında ise pes equinovarus deformitesi fark edildi (Şekil-1.C).



Şekil-1. İniensefali olgusunun ultrasonografik (A, B) ve doğum sonrası (C) görüntüleri.

Hava yolunun sağlanması ve stabilizasyonun temin edilmesinden sonra yeni doğan yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Yeni doğanda yapılan manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde, prenatal olarak gerçekleştirilen ultrasonografide saptanan anomaliler saptandı. Ek kranial, kardiyak ve renal anomaliler saptanmadı.

Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Nedeni anlaşılamamış olsa da bu nadir anomali kız fetuslarda 9 kat daha sık görülmektedir. Riski artıran etmenler ise düşük sosyoekonomik düzey, obezite, kemoterapik ilaçlar, folik asit eksikliği, sülfonamidler ve tetrasiklin olarak sıralanabilir (8). Yineleme riski ise literatürde %5 olarak yer almaktadır ve aileler bu konuda bilgilendirilmelidir (9).

Gri-skala ultrasonografide servikal vertebraların hiperekstansiyonu ile birlikte göğüs ile devamlılık gösteren çene ve yüz (tipik hayalci veya stargezer fetüs), genişlemiş foramen magnum, oksipital kemik defekti ve defektif omurların füzyonu izlenebilir (1).

Ön tanılarda ise *Klippel Feil* sendromu, anensefali ve meningomyelosele dikkate alınmalıdır (8). Ayrımda anahtar nokta ise iniensefalide servikal hiperekstansiyon olmasıdır. Bu özellik diğer anomalilerde yoktur. En dikkat edilmesi gereken nokta ise Klippel Feil ayrıcı tanısı olarak gözükmemektedir. Çünkü servikal vertebrada füzyon anomalisi ile birlikte izlenen bu sendrom letal değildir ve cerrahi tedavi şansı vardır (10).

Aytar ve ark. kendi vaka sunumlarında literatürde uzun dönem yaşayan altı hastadan bahsetmektedir. Birçok olgu tanı olarak termine edilmekte, ölü doğmakta veya doğduktan hemen sonra kaybedilmektedir.

Fetal seyirden dolayı ilk trimesterde tanı alan olgular için gebelik terminasyonu önerilmelidir. Daha geç tespit edilen vakalar için ise doğum beklenmelidir. Anatomik kusurdan dolayı yüz geliş görülebileceği için acil sezaryen yerine elektif operasyon planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Gadodia A, Gupta P, Sharma R, Kumar S, Gupta G. Antenatal sonography and MRI of iniencephaly apertus and clausus. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(3):178-80.
2. Ceylaner G, Ceylaner S, Günyeli I, Ekici E, Celasun B, Danişman N. Evaluation of 2407 fetuses in a Turkish population. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(9):800-7.
3. JoóJG, Beke A, Papp C, Szigeti Z, Csaba A, Papp Z. Major diagnostic and pathological features of iniencephaly based on twenty-four cases. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(1):1-6.
4. Aleksic S, Budzilovich G, Greco MA, Feigin I, Epstein F, Pearson J. Iniencephaly: A neuropathologic study. *Clin Neuropathol* 1983;2(2):55-61.
5. Seckin KD, Kadirogullari P, Yucel B, Karaaslan O, Yildirim G. An iniencephaly case diagnosed in the first trimester and review of the literature. *İKSST Derg* 2016;8(1):61-4.
6. Aytar MH, Dogulu F, Cemil B, Ergun E, Kurt G, Baykaner K. Iniencephaly and long-term survival: A rare case report. *Childs Nerv Syst* 2007;23(6):719-21.
7. Katz VN, Arthur S, Aylsworth, Albright SG. Iniencephaly is not uniformly fatal. *Prenat Diagn* 1989;9(8):595-9.
8. Tugrul S, Uludoğan M, Pekin O, Uslu H, Celik C, Ersan F. Iniencephaly: Prenatal diagnosis with postmortem sings. *J Obstet Gybecol* 2007;33(4):566-9.
9. Jayant K, Mehta A, Sanghvi LD. A study of congenital malformations in Mumbai. *J Obstet Gynaecol India* 1961;11(1):280-94.
10. Ercan F, Sarıkaya M, Pekin AT, Sarıkaya S, Acar A. İnieensefali clausu: Olgu Sunumu Bozok Tıp Derg 2017;7(1):88-91.

YAZIM KURALLARI

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazar(lar)a geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Açık Erişim ve Makale İşleme Ücreti

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez. Okuyucular makaleleri, olgu sunumlarını ve derlemeleri akademik/ eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve adapte ettiklerini aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve materyalden adapte edebilirler.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: *"Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz. Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarla istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz."*

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, *"Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayımlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı"* cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirilmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Örijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında *derleme* kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikle olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Olgu sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce *Abstract* bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve *Keywords* başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde, ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarzı uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]* 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer *.jpg* veya *.gif* dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; *iv*, *im*, *po* ve *sc* şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100-İzmir

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

Faks : 0 232 3422142

E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr

Web : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors.

All new submissions to Ege Journal of Medicine are screened using iThenticate plagiarism checker software. The Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, Editor or Editorial Board members send the article to the referee(s). The review process is double-blind. If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Open access statement and article submission charges

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

Copyright issues

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. This means that the authors and readers are free to copy and redistribute the material in any medium or format and remix, transform, and build upon the material as long as they follow the licensing terms which include giving appropriate credit, nor using the material for commercial purposes and if remixing, transforming, or building upon the material, they must distribute the contributions from the journal under the same license as the original

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "We, all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for

publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members if requested. In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine. We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research."

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. It is the authors' responsibility to ensure compliance to ethical rules. For all prospective studies, Ethics Committee approval should be obtained from the local institution and it should be stated in the manuscript. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include a statement such as: "Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records."

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the local institutional Ethics Committee.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website: www.egetipdergisi.com.tr.

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by one figure or one table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Publication Committee.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist four sections: "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words) and should not include reference. Abstracts of case reports (up to 200 words) should be unstructured. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions (if present) should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv, im, po, and sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

Fax : +90 232 3422142

E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Website : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:	
--------------------	--

Sorumlu yazarın;

Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID ID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID ID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.